

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlofialová oválna vypuklá filmom obalená tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „YIY” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasitrio je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako náhrada u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne znížený kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Pacienti, ktorí užívajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid v samostatných tabletách podávaných súčasne v rovnakom čase počas dňa, môžu prejsť na tabletu fixnej kombinácie Rasitrio, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Fixná kombinácia dávok sa má použiť až vtedy, keď sa po titrácii dávok dosiahne stabilný účinok jednotlivých zložiek podávaných súčasne. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Špeciálne populácie

Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších liečených Rasitriom sa preukázalo zvýšené riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s hypotenziou. Preto sa má postupovať zvlášť opatrne pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov.

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u tejto skupiny pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac

Údaje o použití Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.2). Použitie Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa dosiahlo zníženie krvného tlaku súčasným podávaním aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu vo voľnej kombinácii bez sprievodných problémov s bezpečnosťou, najmä hypotenziou. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlórotiazidovú zložku je použitie Rasitria kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie Rasitria s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s progresujúcou chorobou pečene sa má postupovať opatrne. Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Rasitrio sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Rasitriom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na iné dihydropyridínové deriváty alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriémia, hyperkalcémia, symptomatická hyperurikémia a refraktérna hypokaliémia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi glykoproteínu P (P-gp), a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasitriom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča. Dôsledne sa majú sledovať krvný tlak, funkcia obličiek a elektrolyty, ak sa súbežné podávanie považuje za absolútne nevyhnutné.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Geriatrickí pacienti vo veku 65 a viac rokov

Pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov sa má postupovať zvlášť opatrne. Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid. Pacienti vo veku 65 alebo viac rokov sú po podaní Rasitria náchylnejší na nežiaduce reakcie súvisiace s hypotenziou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti vo veku 75 a viac rokov

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri Rasitriu u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasitriom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasitria, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

Nerovnováha elektrolytov

Liečba Rasitriom sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórotiazidom, Rasitrio sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Pri používaní tiazidových diuretík sa môže vyvinúť hypokaliémia. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Rasitriom vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasnú a slabú zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístitých teliesok.

Nie je preukázané, že Rasitrio znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je spravidla mierny a obvykle nevyžaduje liečbu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Rasitria u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú dostupné údaje u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (kreatinín v sére $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ alebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žien a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ alebo $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužov a/alebo odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), s dialýzou, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou v anamnéze. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo anúriou (pozri časti 4.2 a 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú RAAS, pri podávaní Rasitria je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Nie sú skúsenosti s podávaním Rasitria pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku, preto je treba u týchto pacientov postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2). Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo progredujúcou chorobou pečene treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní amlodipínu u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné počas liečby Rasitriom upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Rasitria s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlórotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasitria u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov preto treba postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k prenetu.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasitrio sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalin. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Rasitriom vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlórotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o interakciách Rasitria

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s hypertenziou neukázala žiadne klinicky významné zmeny v expozícii v rovnovážnom stave (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu v porovnaní s liečbou zodpovedajúcimi dvojkombináciami.

Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére: Depléciu draslíka účinkom hydrochlórotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlórotiazidu na draslík v sére budú potenciovateľ iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére: Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Rasitrio podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID: Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlórotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlórotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Rasitria s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Silné inhibitory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{\max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{\max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{\max} aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou poly-peptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Rasitriom.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľachou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeuticko- dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľachou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnky draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbit-5-mononitrát a hydrochlórotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.

- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.

- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu zvyšuje antihypertenzívne účinky iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Informácie o interakciách s hydrochlórotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

Neodporúča sa

- *Lítium*

Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlórotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlórotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať koncentráciu lítia v sére.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.

- *Amantadín*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

- *Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)*

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórotiazidu.

- *Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka*

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

- *Lieky používané na liečbu dny*
Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
- *Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*
Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
- *Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére*
Hyponatriemizujúci účinok diuretik môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.
- *Betablokátory a diazoxid*
Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
- *Iónomeničové živice*
Absorpciu tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretik. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórotiazidu a živice, keď sa hydrochlórotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
- *Vitamín D a soli vápnika*
Podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretik tiazidového typu môže vyvolať hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalciémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
- *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.
- *Cytotoxické látky*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.
- *Digoxín alebo iné digitálistové glykozidy*
Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia napomáha vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálistom (pozri časť 4.4).
- *Metyldopa*
Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlórotiazidu a metyldopy.
- *Kontrastné látky obsahujúce jód*
V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
- *Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)*
Hydrochlórotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasitrio, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasitrio sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

S použitím hydrochlórotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

Rasitrio sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasitrio je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasitrio sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlórotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Rasitria sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Rasitrio používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasitria.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň a hydrochlórotiazidu 4 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri užívaní Rasitriu sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, ospalosť, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Profil bezpečnosti Rasitriu uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasitriom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu. Informácie o bezpečnosti Rasitriu u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri Rasitrii sú hypotenzia a závraty. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasitriu (aliskirene, amlodipíne a hydrochlórotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Rasitrii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Informácie o Rasitrii

Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém

Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. V krátkodobej štúdii kontrolovanej dvomi účinnými liekmi bola incidencia periférneho edému pri Rasitrii 7,1 % v porovnaní s 8,0 % pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín, 4,1 % amlodipín/hydrochlórotiazid a 2,0 % aliskiren/hydrochlórotiazid.

Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobej štúdii kontrolovanej účinným liekom bola pri Rasitrii 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov ≥ 65 rokov bola incidencia pri Rasitrii 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasitriu, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Známe nežiaduce reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie, reakcie z precitlivenosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty
Menej časté	Palpitácie, periférny edém
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Poruchy funkcie pečene*, žltka, hepatitída, zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária
Zriedkavé	Angioedém, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

*Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými symptómami a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením.

**Vrátane jedného prípadu ‚fulminantného zlyhania pečene‘ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia: V kontrolovaných klinických skúšaní boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Deti a dospievajúci: Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia, bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Bolesť brucha, nauzea
Menej časté	Vracanie, dyspepsia, zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy), suchosť v ústach
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážky, exantém
Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Opuch členkov
Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Poruchy močenia, nyktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia, gynecomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Edém, únava
Menej časté	Bolesť v hrudníku, slabosť, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hydrochlórotiazid

Hydrochlórotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Rasitrio. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlórotiazidu:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	Aplastická anémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypokaliémia
Časté	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	Zhoršenie videnia
Neznáme	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé Intrahepatálna cholestáza, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté Urtikária a iné formy exantému

Zriedkavé Reakcie z fotosenzitivity

Veľmi zriedkavé Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza

Neznáme Multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme Svalové spazmy

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté Impotencia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme Asténia, pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov

Zriedkavé Glykozúria

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasitriom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom kombinácie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiacieho sa smrťou.

Predávkovanie hydrochlórotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Liečba

Ak pri Rasitriu vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia dolných končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a diurézy.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu; ATC kód: C09XA54

Rasitrio kombinuje tri antihypertenzívne liečivá s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu, amlodipín do triedy blokátorov kalciových kanálov a hydrochlórotiazid do triedy tiazidových diuretík. Keď sa kombinujú, spojené účinky inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón, vazodilatácie sprostredkovanej kalciovými kanálmi a vylučovania chloridu sodného spôsobujú väčšie zníženie krvného tlaku ako zodpovedajúce dvojkombinácie.

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

U pacientov s hypertenziou podávanie Rasitria raz denne vyvolalo klinicky významný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Väčšie zníženie krvného tlaku pri Rasitriu oproti každej z dvojkombinácií sa pozorovalo každú hodinu vrátane skorých ranných hodín pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní krvného tlaku.

Rasitrio sa skúšalo v dvojito zaslepenom, randomizovanom, účinným liekom kontrolovanom klinickom skúšaní s 1 181 pacientmi, z ktorých u 773 bola hypertenzia pri zaradení do klinického skúšania klasifikovaná ako stredne ťažká (msSBP 160-180 mmHg) a u 408 ako ťažká (msSBP >180 mmHg). Veľa pacientov bolo obeznych (49 %) a viac ako 14 % celkovej populácie malo diabetes. Počas prvých 4 týždňov dvojito zaslepenej liečby pacienti dostávali trojkombináciu aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), alebo dvojkombinácie aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipín 150/5 mg (N=282) a amlodipín/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po 4 týždňoch sa pacientom zvýšili dávky na ďalšie 4 týždne dvojito zaslepenej liečby aliskirenom/amlodipínom/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirenom/HCTZ 300/25 mg, aliskirenom/amlodipínom 300/10 mg a amlodipínom/HCTZ 10/25 mg.

V tomto klinickom skúšaní Rasitrio v dávke 300/10/25 mg spôsobilo štatisticky významné zníženie priemerného krvného tlaku (systolického/diastolického) oproti východiskovým hodnotám o 37,9/20,6 mmHg v porovnaní s 31,4/18,0 mmHg pri kombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou (SBP \geq 180 mmHg) bolo zníženie tlaku krvi oproti východiskovým hodnotám pri Rasitriu 49,5/22,5 mmHg v porovnaní s 38,1/17,6 mmHg pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg). V podskupine 588 pacientov, v ktorej boli málo zastúpení pacienti >65 rokov a veľmi málo zastúpení pacienti vo veku >75 rokov, vyvolala kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (300/10/25 mg) zníženie priemerného systolického/diastolického krvného tlaku o 39,7/21,1 mmHg oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 31,3/18,74 mmHg pri aliskirene/amlodipíne (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pri aliskirene/hydrochlórotiazide (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórotiazide (10/25 mg) (podskupinu tvoria pacienti bez chybných meraní, definovaných ako rozdiel medzi hodnotami systolického krvného tlaku (SBP) odčítanými na začiatku a konci skúšania \geq 10 mmHg). Účinok Rasitria sa pozoroval už po jednom týždni od začatia liečby. Antihypertenzívny účinok u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou nezávisel od veku, pohlavia, rasy, indexu telesnej hmotnosti a chorôb súvisiacich s nadmernou hmotnosťou (metabolický syndróm a diabetes mellitus).

S Rasitriom sa spájal významný pokles plazmatickej renínovej aktivity (PRA) (-34 %) oproti východiskovým hodnotám, zatiaľ čo dvojkombinácia amlodipínu s hydrochlórotiazidom zvýšila PRA (+170 %). V súčasnosti nie sú známe klinické dôsledky rozdielov účinku na PRA.

V otvorenom klinickom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 28 až 54 týždňov sa ako sekundárny parameter stanovila účinnosť a Rasitrio pri dávke 300/10/25 mg vyvolalo priemerný pokles tlaku krvi (systolického/diastolického) o 37,3/21,8 mmHg počas 28 až 54 týždňov liečby. Účinnosť Rasitria sa udržala počas jedného roka liečby bez známok straty účinku.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcim 36 týždňov u starších pacientov, u ktorých sa nedosiahlo zníženie tlaku krvi aliskirenom/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), sa zaznamenal ďalší klinicky významný pokles krvného tlaku na konci sledovania po 36. týždni u pacientov, ktorí dostávali Rasitrio v dávke 300/10/25 mg (zo zníženia msSBP/msDBP o 15,0/8,6 mmHg v 22. týždni na zníženie o 30,8/14,1 mmHg na konci sledovania po 36. týždni).

Rasitrio sa podávalo viac ako 1 155 pacientom v ukončených klinických skúšaní, vrátane 182 pacientom počas roka alebo dlhšie. Liečba Rasitriom sa dobre znášala pri dávkach do 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou incidenciou nežiaducich udalostí podobnou ako pri zodpovedajúcich dvojkombináciách, okrem symptomatickej hypotenzie. Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobom kontrolovanom klinickom skúšaní bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov \geq 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Incidenca nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom (s výnimkou symptomatickej hypotenzie), indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nežiaduce udalosti boli obvyčajne mierne a prechodné. Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pacientov vo veku >75 rokov alebo pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. K ukončeniu liečby v dôsledku klinickej nežiaducej udalosti došlo u 3,6 % pacientov liečených Rasitriom oproti 2,4 % pri aliskirene/amlodipíne, 0,7 % pri aliskirene/hydrochlórotiazide a 2,7 % pri amlodipíne/hydrochlórotiazide.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v mieste aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II [ARB]), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlórotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlórotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridával k hydrochlórotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v klinickom skúšaní noninferiority trvajúcom 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlórotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 8 týždňov u 754 geriatrických pacientov s hypertenziou vo veku 65 rokov alebo starších a vo veku 75 rokov alebo starších (30 %) vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebo. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (< 1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nepozoroval „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V klinickom skúšaní trvajúcom 36 týždňov, do ktorého bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. U pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol však v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,11 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95 %: 1,00, 1,23, 2-stranné p=0,05). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (37,9 % oproti 30,2 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,9 % oproti 12,1 %), hyperkaliémie (38,9 % oproti 28,8 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,7 % oproti 16,2 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.4).

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipín v Rasitriu inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórťalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórťalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Hydrochlórotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻ kompetíciou o miesto Cl⁻, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej renínovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Rasitrio vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre esenciálnu hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Po perorálnom podaní tablety s fixnou kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu sa maximálne koncentrácie aliskirenu dosiahli počas 1-2 hodín, amlodipínu počas 8 hodín a hydrochlórotiazidu počas 2-3 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu po podaní tablety s fixnou kombináciou sú podobné ako keď sa podávajú v osobitných liekových formách.

Výsledky štúdie sledujúcej účinkov jedla, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku a tableta s fixnou kombináciou 300/10/25 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu z tablety s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. Jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu alebo hydrochlórotiazidu v tablete s fixnou kombináciou.

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC_{0-72} o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-72} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2-krát vyššie ako po začiatku dávky.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Deti a dospievajúci

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Dostupné údaje nenaznačujú významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Hydrochlórotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (T_{max} asi 2 hod).

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70 %), najmä sérový albumín. Hydrochlórotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti koncentrácii v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Hydrochlórotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlórotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlórotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Linearita

Zvýšenie priemernej AUC je v terapeutickom rozmedzí lineárne a úmerné dávke.

Špeciálne populácie

Rasitrio je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Porucha funkcie obličiek

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{\max} aliskirenu u osôb s poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku koncentrácií u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poruchy funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{\max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

Ako možno očakávať pri látke, ktorá sa takmer výlučne eliminuje obličkami, funkcia obličiek má výrazný vplyv na kinetiku hydrochlórotiazidu. Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlórotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s chorobou pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje o systémovej expozícii po podaní Rasitria geriatrickým pacientom. Po podaní samotného aliskirenu je AUC u geriatrických pacientov (>65 rokov) o 50 % vyššia ako u mladých osôb. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. Klírens amlodipínu sa u geriatrických pacientov znižuje, v dôsledku čoho sa zvyšuje AUC a polčas eliminácie. Preto sa má pri podávaní Rasitria postupovať zvlášť opatrne u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a mimoriadne opatrne u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú dostupné špecifické údaje o účinku hydrochlórotiazidu u starších pacientov.

Deti a dospievajúci (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika Rasitria sa neskúmala. Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín

Pre samotné Rasitrio sa nevykonali neklinické toxikologické štúdie, pretože tieto štúdie sa vykonali pre jednotlivé zložky.

Profily toxicity kombinácie aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín boli dobre popísané v predklinických štúdiách. Obe kombinácie všeobecne dobre znášali potkany. Zistenia zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov boli v súlade so zisteniami pre jednotlivé zložky.

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy imáčny potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatálny vývin a postnatálny vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnaj nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihových podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlórotiazid

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlórotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlórotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Hydrochlórotiazid nemal nežiaduce účinky na fertilitu myši a potkanov oboch pohlaví v štúdiách, v ktorých sa týmto zvieracím druhom v strave podávali dávky do 100 a 4 mg/kg/deň pred párením a počas gravidity. Tieto dávky hydrochlórotiazidu predstavujú u myši 19-násobok a u potkanov 1,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí uvádzanej v mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet

Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce
98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2011

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružová oválna vypuklá filmom obalená tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „LIL” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasitrio je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako náhrada u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne znížený kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Pacienti, ktorí užívajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid v samostatných tabletách podávaných súčasne v rovnakom čase počas dňa, môžu prejsť na tabletu fixnej kombinácie Rasitrio, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Fixná kombinácia dávok sa má použiť až vtedy, keď sa po titrácii dávok dosiahne stabilný účinok jednotlivých zložiek podávaných súčasne. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Špeciálne populácie

Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších liečených Rasitriom sa preukázalo zvýšené riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s hypotenziou. Preto sa má postupovať zvlášť opatrne pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov.

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u tejto skupiny pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac

Údaje o použití Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.2). Použitie Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa dosiahlo zníženie krvného tlaku súčasným podávaním aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu vo voľnej kombinácii bez sprievodných problémov s bezpečnosťou, najmä hypotenziou. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlórotiazidovú zložku je použitie Rasitria kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie Rasitria s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s progresujúcou chorobou pečene sa má postupovať opatrne. Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Rasitrio sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Rasitriom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na iné dihydropyridínové deriváty alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriémia, hyperkalcémia, symptomatická hyperurikémia a refraktérna hypokaliémia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi glykoproteínu P (P-gp), a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasitriom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča. Dôsledne sa majú sledovať krvný tlak, funkcia obličiek a elektrolyty, ak sa súbežné podávanie považuje za absolútne nevyhnutné.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Geriatrickí pacienti vo veku 65 a viac rokov

Pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov sa má postupovať zvlášť opatrne. Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid. Pacienti vo veku 65 alebo viac rokov sú po podaní Rasitria náchylnejší na nežiaduce reakcie súvisiace s hypotenziou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti vo veku 75 a viac rokov

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri Rasitriu u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasitriom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasitria, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

Nerovnováha elektrolytov

Liečba Rasitriom sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerennálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórotiazidom, Rasitrio sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Pri používaní tiazidových diuretík sa môže vyvinúť hypokaliémia. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Rasitriom vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčička.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístítnych teliesok.

Nie je preukázané, že Rasitrio znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je spravidla mierny a obvykle nevyžaduje liečbu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Rasitria u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú dostupné údaje u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (kreatinín v sére $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ alebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žien a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ alebo $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužov a/alebo odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), s dialýzou, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou v anamnéze. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo anúriou (pozri časti 4.2 a 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú RAAS, pri podávaní Rasitria je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Nie sú skúsenosti s podávaním Rasitria pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku, preto je treba u týchto pacientov postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2). Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo progredujúcou chorobou pečene treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní amlodipínu u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné počas liečby Rasitriom upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Rasitria s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlórotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasitria u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov preto treba postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k premenštnosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasitrio sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalin. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Rasitriom vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlórotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o interakciách Rasitria

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s hypertenziou neukázala žiadne klinicky významné zmeny v expozícii v rovnovážnom stave (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu v porovnaní s liečbou zodpovedajúcimi dvojkombináciami.

Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére: Depléciu draslíka účinkom hydrochlórotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlórotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére: Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Rasitrio podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID: Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlórotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlórotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Rasitria s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Silné inhibitory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{\max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{\max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{\max} aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou poly-peptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Rasitriom.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľochou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeuticko- dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľochou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnky draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbit-5-mononitrát a hydrochlórotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (\downarrow 28 %), amlodipínom (\uparrow 29 %) alebo s cimetidínom (\uparrow 19 %) malo za následok zmenu C_{\max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{\max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{\max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu zvyšuje antihypertenzívne účinky iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Informácie o interakciách s hydrochlórotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

Neodporúča sa

- *Lítium*

Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlórotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlórotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať koncentráciu lítia v sére.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opätunosť

- *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.

- *Amantadín*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

- *Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)*

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórotiazidu.

- *Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka*

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

- *Lieky používané na liečbu dny*
Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivosti na alopurinol.
- *Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*
Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
- *Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére*
Hyponatriemizujúci účinok diuretik môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatrnosť.
- *Betablokátory a diazoxid*
Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
- *Iónomeničové živice*
Absorpciu tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretik. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórotiazidu a živice, keď sa hydrochlórotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
- *Vitamín D a soli vápnika*
Podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretik tiazidového typu môže vyvolať hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalciémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
- *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.
- *Cytotoxické látky*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.
- *Digoxín alebo iné digitálisové glykozidy*
Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia napomáha vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom (pozri časť 4.4).
- *Metyldopa*
Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlórotiazidu a metyldopy.
- *Kontrastné látky obsahujúce jód*
V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
- *Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)*
Hydrochlórotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasitrio, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasitrio sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

S použitím hydrochlórotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

Rasitrio sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasitrio je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasitrio sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlórotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Rasitria sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Rasitrio používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasitria.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň a hydrochlórotiazidu 4 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri užívaní Rasitria sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, ospalosť, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Profil bezpečnosti Rasitria uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasitriom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu. Informácie o bezpečnosti Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri Rasitrii sú hypotenzia a závraty. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasitria (aliskirene, amlodipíne a hydrochlórotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Rasitrii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Informácie o Rasitrii

Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém

Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. V krátkodobej štúdii kontrolovanej dvomi účinnými liekmi bola incidencia periférneho edému pri Rasitrii 7,1 % v porovnaní s 8,0 % pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín, 4,1 % amlodipín/hydrochlórotiazid a 2,0 % aliskiren/hydrochlórotiazid.

Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobej štúdii kontrolovanej účinným liekom bola pri Rasitrii 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov ≥ 65 rokov bola incidencia pri Rasitrii 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasitriu, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Známe nežiaduce reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie, reakcie z precitlivenosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty
Menej časté	Palpitácie, periférny edém
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Poruchy funkcie pečene*, žltka, hepatitída, zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária
Zriedkavé	Angioedém, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

*Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými symptómami a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením.

**Vrátane jedného prípadu ‚fulminantného zlyhania pečene‘ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia: V kontrolovaných klinických skúšaní boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórných parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Deti a dospievajúci: Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia, bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Bolesť brucha, nauzea
Menej časté	Vracanie, dyspepsia, zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy), suchosť v ústach
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážky, exantém
Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Opuch členkov
Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Poruchy močenia, nyktúria, zvýšená frekvencia močenia

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia, gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Edém, únava
Menej časté	Bolesť v hrudníku, slabosť, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hydrochlórotiazid

Hydrochlórotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Rasitrio. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlórotiazidu:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopénia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	Aplastická anémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypokaliémia
Časté	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	Zhoršenie videnia
Neznáme	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída

Poruchy pečene a žľových ciest

Zriedkavé Intrahepatálna cholestáza, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté Urtikária a iné formy exantému

Zriedkavé Reakcie z fotosenzitivity

Veľmi zriedkavé Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza

Neznáme Multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme Svalové spazmy

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté Impotencia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme Asténia, pyrexia

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov

Zriedkavé Glykozúria

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasitriom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom kombinácie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiacieho sa smrťou.

Predávkovanie hydrochlórotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatrémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Liečba

Ak pri Rasitriu vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia dolných končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a diurézy.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu; ATC kód: C09XA54

Rasitrio kombinuje tri antihypertenzívne liečivá s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu, amlodipín do triedy blokátorov kalciových kanálov a hydrochlórotiazid do triedy tiazidových diuretik. Keď sa kombinujú, spojené účinky inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón, vazodilatácie sprostredkovanej kalciovými kanálmi a vylučovania chloridu sodného spôsobujú väčšie zníženie krvného tlaku ako zodpovedajúce dvojkombinácie.

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

U pacientov s hypertenziou podávanie Rasitria raz denne vyvolalo klinicky významný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Väčšie zníženie krvného tlaku pri Rasitriu oproti každej z dvojkombinácií sa pozorovalo každú hodinu vrátane skorých ranných hodín pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní krvného tlaku.

Rasitrio sa skúšalo v dvojito zaslepenom, randomizovanom, účinným liekom kontrolovanom klinickom skúšaní s 1 181 pacientmi, z ktorých u 773 bola hypertenzia pri zaradení do klinického skúšania klasifikovaná ako stredne ťažká (msSBP 160-180 mmHg) a u 408 ako ťažká (msSBP >180 mmHg). Veľa pacientov bolo obeznych (49 %) a viac ako 14 % celkovej populácie malo diabetes. Počas prvých 4 týždňov dvojito zaslepenej liečby pacienti dostávali trojkombináciu aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), alebo dvojkombinácie aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipín 150/5 mg (N=282) a amlodipín/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po 4 týždňoch sa pacientom zvýšili dávky na ďalšie 4 týždne dvojito zaslepenej liečby aliskirenom/amlodipínom/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirenom/HCTZ 300/25 mg, aliskirenom/amlodipínom 300/10 mg a amlodipínom/HCTZ 10/25 mg.

V tomto klinickom skúšaní Rasitrio v dávke 300/10/25 mg spôsobilo štatisticky významné zníženie priemerného krvného tlaku (systolického/diastolického) oproti východiskovým hodnotám o 37,9/20,6 mmHg v porovnaní s 31,4/18,0 mmHg pri kombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou (SBP \geq 180 mmHg) bolo zníženie tlaku krvi oproti východiskovým hodnotám pri Rasitriu 49,5/22,5 mmHg v porovnaní s 38,1/17,6 mmHg pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg). V podskupine 588 pacientov, v ktorej boli málo zastúpení pacienti >65 rokov a veľmi málo zastúpení pacienti vo veku >75 rokov, vyvolala kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (300/10/25 mg) zníženie priemerného systolického/diastolického krvného tlaku o 39,7/21,1 mmHg oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 31,3/18,74 mmHg pri aliskirene/amlodipíne (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pri aliskirene/hydrochlórotiazide (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórotiazide (10/25 mg) (podskupinu tvoria pacienti bez chybných meraní, definovaných ako rozdiel medzi hodnotami systolického krvného tlaku (SBP) odčítanými na začiatku a konci skúšania \geq 10 mmHg). Účinok Rasitria sa pozoroval už po jednom týždni od začatia liečby. Antihypertenzívny účinok u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou nezávisel od veku, pohlavia, rasy, indexu telesnej hmotnosti a chorôb súvisiacich s nadmernou hmotnosťou (metabolický syndróm a diabetes mellitus).

S Rasitriom sa spájal významný pokles plazmatickej reninovej aktivity (PRA) (-34 %) oproti východiskovým hodnotám, zatiaľ čo dvojkombinácia amlodipínu s hydrochlórotiazidom zvýšila PRA (+170 %). V súčasnosti nie sú známe klinické dôsledky rozdielov účinku na PRA.

V otvorenom klinickom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 28 až 54 týždňov sa ako sekundárny parameter stanovila účinnosť a Rasitrio pri dávke 300/10/25 mg vyvolalo priemerný pokles tlaku krvi (systolického/diastolického) o 37,3/21,8 mmHg počas 28 až 54 týždňov liečby. Účinnosť Rasitria sa udržala počas jedného roka liečby bez známok straty účinku.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcim 36 týždňov u starších pacientov, u ktorých sa nedosiahlo zníženie tlaku krvi aliskirenom/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), sa zaznamenal ďalší klinicky významný pokles krvného tlaku na konci sledovania po 36. týždni u pacientov, ktorí dostávali Rasitrio v dávke 300/10/25 mg (zo zníženia msSBP/msDBP o 15,0/8,6 mmHg v 22. týždni na zníženie o 30,8/14,1 mmHg na konci sledovania po 36. týždni).

Rasitrio sa podávalo viac ako 1 155 pacientom v ukončených klinických skúšaní, vrátane 182 pacientom počas 1 roka alebo dlhšie. Liečba Rasitriom sa dobre znášala pri dávkach do 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou incidenciou nežiaducich udalostí podobnou ako pri zodpovedajúcich dvojkombináciách, okrem symptomatickej hypotenzie. Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobom kontrolovanom klinickom skúšaní bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov \geq 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Incidencia nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom (s výnimkou symptomatickej hypotenzie), indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nežiaduce udalosti boli obvyčajne mierne a prechodné. Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pacientov vo veku >75 rokov alebo pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. K ukončeniu liečby v dôsledku klinickej nežiaducej udalosti došlo u 3,6 % pacientov liečených Rasitriom oproti 2,4 % pri aliskirene/amlodipíne, 0,7 % pri aliskirene/hydrochlórotiazide a 2,7 % pri amlodipíne/hydrochlórotiazide.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v mieste aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II [ARB]), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlórotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretiku hydrochlórotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridával k hydrochlórotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v klinickom skúšaní noninferiority trvajúcom 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlórotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 8 týždňov u 754 geriatrických pacientov s hypertenziou vo veku 65 rokov alebo starších a vo veku 75 rokov alebo starších (30 %) vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (<1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nepozoroval „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V klinickom skúšaní trvajúcom 36 týždňov, do ktorého bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. U pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol však v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,11 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95 %: 1,00, 1,23, 2-stranné p=0,05). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (37,9 % oproti 30,2 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,9 % oproti 12,1 %), hyperkaliémie (38,9 % oproti 28,8 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,7 % oproti 16,2 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.4).

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipín v Rasitriu inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórthalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávanía (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórthalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Hydrochlórotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻ kompetíciou o miesto Cl⁻, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej renínovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Rasitrio vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre esenciálnu hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Po perorálnom podaní tablety s fixnou kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu sa maximálne koncentrácie aliskirenu dosiahli počas 1-2 hodín, amlodipínu počas 8 hodín a hydrochlórotiazidu počas 2-3 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu po podaní tablety s fixnou kombináciou sú podobné ako keď sa podajú v osobitných liekových formách.

Výsledky štúdie sledujúcej účinkov jedla, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku a tableta s fixnou kombináciou 300/10/25 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu z tablety s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. Jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu alebo hydrochlórotiazidu v tablete s fixnou kombináciou.

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC_{0-7} o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-7} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2-krát vyššie ako po začiatku dávky.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Deti a dospievajúci

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Dostupné údaje nenaznačujú významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Hydrochlórotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (T_{max} asi 2 hod).

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70 %), najmä sérový albumín. Hydrochlórotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti koncentrácii v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Hydrochlórotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlórotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlórotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Linearita

Zvýšenie priemernej AUC je v terapeutickom rozmedzí lineárne a úmerné dávke.

Špeciálne populácie

Rasitrio je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Porucha funkcie obličiek

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku koncentrácií u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poruchy funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD, ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

Ako možno očakávať pri látke, ktorá sa takmer výlučne eliminuje obličkami, funkcia obličiek má výrazný vplyv na kinetiku hydrochlórotiazidu. Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlórotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s chorobou pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje o systémovej expozícii po podaní Rasitria geriatrickým pacientom. Po podaní samotného aliskirenu je AUC u geriatrických pacientov (>65 rokov) o 50 % vyššia ako u mladých osôb. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. Klírens amlodipínu sa u geriatrických pacientov znižuje, v dôsledku čoho sa zvyšuje AUC a polčas eliminácie. Preto sa má pri podávaní Rasitria postupovať zvlášť opatrne u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a mimoriadne opatrne u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú dostupné špecifické údaje o účinku hydrochlórotiazidu u starších pacientov.

Deti a dospievajúci (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika Rasitria sa neskúmala. Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín

Pre samotné Rasitrio sa nevykonali neklinické toxikologické štúdie, pretože tieto štúdie sa vykonali pre jednotlivé zložky.

Profily toxicity kombinácie aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín boli dobre popísané v predklinických štúdiách. Obe kombinácie všeobecne dobre znášali potkany. Zistenia zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov boli v súlade so zisteniami pre jednotlivé zložky.

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy imáčny potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnaj nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na gémovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlórotiazid

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlórotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlórotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Hydrochlórotiazid nemal nežiaduce účinky na fertilitu myši a potkanov oboch pohlaví v štúdiách, v ktorých sa týmto zvieracím druhom v strave podávali dávky do 100 a 4 mg/kg/deň pred párením a počas gravidity. Tieto dávky hydrochlórotiazidu predstavujú u myši 19-násobok a u potkanov 1,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí uvádzanej v mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet

Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/013-024

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2011

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetlá oranžovohnedá oválna vypuklá filmom obalená tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „OIO” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasitrio je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako náhrada u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne znížený kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Pacienti, ktorí užívajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid v samostatných tabletách podávaných súčasne v rovnakom čase počas dňa, môžu prejsť na tabletu fixnej kombinácie Rasitrio, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Fixná kombinácia dávok sa má použiť až vtedy, keď sa po titrácii dávok dosiahne stabilný účinok jednotlivých zložiek podávaných súčasne. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Špeciálne populácie

Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších liečených Rasitriom sa preukázalo zvýšené riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s hypotenziou. Preto sa má postupovať zvlášť opatrne pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov.

Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u tejto skupiny pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac

Údaje o použití Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.2). Použitie Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa dosiahlo zníženie krvného tlaku súčasným podávaním aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu vo voľnej kombinácii bez sprievodných problémov s bezpečnosťou, najmä hypotenziou. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlórotiazidovú zložku je použitie Rasitria kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie Rasitria s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s progresujúcou chorobou pečene sa má postupovať opatrne. Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Rasitrio sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Rasitriom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na iné dihydropyridínové deriváty alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriémia, hyperkalcémia, symptomatická hyperurikémia a refraktérna hypokaliémia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi glykoproteínu P (P-gp), a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasitriom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča. Dôsledne sa majú sledovať krvný tlak, funkcia obličiek a elektrolyty, ak sa súbežné podávanie považuje za absolútne nevyhnutné.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Geriatrickí pacienti vo veku 65 a viac rokov

Pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov sa má postupovať zvlášť opatrne. Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid. Pacienti vo veku 65 alebo viac rokov sú po podaní Rasitria náchylnejší na nežiaduce reakcie súvisiace s hypotenziou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti vo veku 75 a viac rokov

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri Rasitriu u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasitriom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasitria, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

Nerovnováha elektrolytov

Liečba Rasitriom sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórotiazidom, Rasitrio sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Pri používaní tiazidových diuretík sa môže vyvinúť hypokaliémia. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Rasitriom vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístitých teliesok.

Nie je preukázané, že Rasitrio znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je spravidla mierny a obvykle nevyžaduje liečbu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Rasitria u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú dostupné údaje u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (kreatinín v sére $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ alebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žien a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ alebo $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužov a/alebo odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), s dialýzou, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou v anamnéze. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo anúriou (pozri časti 4.2 a 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú RAAS, pri podávaní Rasitria je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Nie sú skúsenosti s podávaním Rasitria pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku, preto je treba u týchto pacientov postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2). Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo progredujúcou chorobou pečene treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní amlodipínu u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné počas liečby Rasitriom upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Rasitria s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlórotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasitria u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov preto treba postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k prechodnosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasitrio sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalin. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Rasitriom vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlórotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezníži. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o interakciách Rasitria

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s hypertenziou neukázala žiadne klinicky významné zmeny v expozícii v rovnovážnom stave (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu v porovnaní s liečbou zodpovedajúcimi dvojkombináciami.

Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére: Depléciu draslíka účinkom hydrochlórotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlórotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére: Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Rasitrio podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID: Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlórotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlórotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Rasitria s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Silné inhibitory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{\max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{\max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{\max} aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou poly-peptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Rasitriom.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľachou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeuticko- dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľachou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnky draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportermi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbit-5-mononitrát a hydrochlórotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu zvyšuje antihypertenzívne účinky iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Informácie o interakciách s hydrochlórotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

Neodporúča sa

- *Lítium*

Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlórotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlórotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať koncentráciu lítia v sére.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.

- *Amantadín*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

- *Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)*

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórotiazidu.

- *Anticholinergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka*

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholinergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

- *Lieky používané na liečbu dny*

Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

- *Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*

Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

- *Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére*

Hyponatriemizujúci účinok diuretik môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.

- *Betablokátory a diazoxid*

Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

- *Iónomeničové živice*

Absorpciu tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretik. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórotiazidu a živice, keď sa hydrochlórotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

- *Vitamín D a soli vápnika*

Podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretik tiazidového typu môže vyvolať hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalciémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

- *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

- *Cytotoxické látky*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

- *Digoxín alebo iné digitálisové glykozidy*

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia napomáha vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálisom (pozri časť 4.4).

- *Metyldopa*

Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlórotiazidu a metyldopy.

- *Kontrastné látky obsahujúce jód*

V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

- *Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)*

Hydrochlórotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasitrio, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasitrio sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

S použitím hydrochlórotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

Rasitrio sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasitrio je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasitrio sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlórotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Rasitria sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Rasitrio používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasitria.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň a hydrochlórotiazidu 4 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri užívaní Rasitriu sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, ospalosť, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Profil bezpečnosti Rasitriu uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasitriom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu. Informácie o bezpečnosti Rasitriu u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri Rasitrii sú hypotenzia a závraty. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasitriu (aliskirene, amlodipíne a hydrochlórotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Rasitrii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Informácie o Rasitrii

Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém

Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. V krátkodobej štúdii kontrolovanej dvomi účinnými liekmi bola incidencia periférneho edému pri Rasitrii 7,1 % v porovnaní s 8,0 % pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín, 4,1 % amlodipín/hydrochlórotiazid a 2,0 % aliskiren/hydrochlórotiazid.

Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobej štúdii kontrolovanej účinným liekom bola pri Rasitrii 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov ≥ 65 rokov bola incidencia pri Rasitrii 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasitriu, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Známe nežiaduce reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie, reakcie z precitlivenosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty
Menej časté	Palpitácie, periférny edém
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Poruchy funkcie pečene*, žltáčka, hepatitída, zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária
Zriedkavé	Angioedém, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

*Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými symptómami a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením.

**Vrátane jedného prípadu ‚fulminantného zlyhania pečene‘ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivosti/angioedém (zvlášť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Výšetrenia: V kontrolovaných klinických skúšaní boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežne používa za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Deti a dospievajúci: Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia, bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Bolesť brucha, nauzea
Menej časté	Vracanie, dyspepsia, zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy), suchosť v ústach
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žľových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážky, exantém
Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Opuch členkov
Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Poruchy močenia, nyktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia, gynecomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Edém, únava
Menej časté	Bolesť v hrudníku, slabosť, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hydrochlórotiazid

Hydrochlórotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Rasitrio. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlórotiazidu:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	Aplastická anémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypokaliémia
Časté	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	Zhoršenie videnia
Neznáme	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Zriedkavé	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme	Multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme	Svalové spazmy
---------	----------------

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
---------	-----------------------------------------------

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté	Impotencia
-------	------------

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme	Asténia, pyrexia
---------	------------------

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov.
Zriedkavé	Glykozúria

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasitriom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom kombinácie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Predávkovanie hydrochlórotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Liečba

Ak pri Rasitriu vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia dolných končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a diurézy.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu; ATC kód: C09XA54

Rasitrio kombinuje tri antihypertenzívne liečivá s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu, amlodipín do triedy blokátorov kalciových kanálov a hydrochlórotiazid do triedy tiazidových diuretík. Keď sa kombinujú, spojené účinky inhibície systému renín-angiotenzín, aldosterón, vazodilatácie sprostredkovanej kalciovými kanálmi a vylučovania chloridu sodného spôsobujú väčšie zníženie krvného tlaku ako zodpovedajúce dvojkombinácie.

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

U pacientov s hypertenziou podávanie Rasitria raz denne vyvolalo klinicky významný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Väčšie zníženie krvného tlaku pri Rasitriu oproti každej z dvojkombinácií sa pozorovalo každú hodinu vrátane skorých ranných hodín pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní krvného tlaku.

Rasitrio sa skúšalo v dvojito zaslepenom, randomizovanom, účinným liekom kontrolovanom klinickom skúšaní s 1 181 pacientmi, z ktorých u 773 bola hypertenzia pri zaradení do klinického skúšania klasifikovaná ako stredne ťažká (msSBP 160-180 mmHg) a u 408 ako ťažká (msSBP >180 mmHg). Veľa pacientov bolo obéznych (49 %) a viac ako 14 % celkovej populácie malo diabetes. Počas prvých 4 týždňov dvojito zaslepenej liečby pacienti dostávali trojkombináciu aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), alebo dvojkombinácie aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipín 150/5 mg (N=282) a amlodipín/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po 4 týždňoch sa pacientom zvýšili dávky na ďalšie 4 týždne dvojito zaslepenej liečby aliskirenom/amlodipínom/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirenom/HCTZ 300/25 mg, aliskirenom/amlodipínom 300/10 mg a amlodipínom/HCTZ 10/25 mg.

V tomto klinickom skúšaní Rasitrio v dávke 300/10/25 mg spôsobilo štatisticky významné zníženie priemerného krvného tlaku (systolického/diastolického) oproti východiskovým hodnotám o 37,9/20,6 mmHg v porovnaní s 31,4/18,0 mmHg pri kombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou (SBP \geq 180 mmHg) bolo zníženie tlaku krvi oproti východiskovým hodnotám pri Rasitriu 49,5/22,5 mmHg v porovnaní s 38,1/17,6 mmHg pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg). V podskupine 588 pacientov, v ktorej boli málo zastúpení pacienti >65 rokov a veľmi málo zastúpení pacienti vo veku >75 rokov, vyvolala kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (300/10/25 mg) zníženie priemerného systolického/diastolického krvného tlaku o 39,7/21,1 mmHg oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 31,3/18,74 mmHg pri aliskirene/amlodipíne (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pri aliskirene/hydrochlórotiazide (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórotiazide (10/25 mg) (podskupinu tvoria pacienti bez chybných meraní, definovaných ako rozdiel medzi hodnotami systolického krvného tlaku (SBP) odčítanými na začiatku a konci skúšania \geq 10 mmHg). Účinok Rasitria sa pozoroval už po jednom týždni od začatia liečby. Antihypertenzívny účinok u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou nezávisel od veku, pohlavia, rasy, indexu telesnej hmotnosti a chorôb súvisiacich s nadmernou hmotnosťou (metabolický syndróm a diabetes mellitus).

S Rasitriom sa spájal významný pokles plazmatickej renínovej aktivity (PRA) (-34 %) oproti východiskovým hodnotám, zatiaľ čo dvojkombinácia amlodipínu s hydrochlórotiazidom zvýšila PRA (+170 %). V súčasnosti nie sú známe klinické dôsledky rozdielov účinku na PRA.

V otvorenom klinickom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 28 až 54 týždňov sa ako sekundárny parameter stanovila účinnosť a Rasitrio pri dávke 300/10/25 mg vyvolalo priemerný pokles tlaku krvi (systolického/diastolického) o 37,3/21,8 mmHg počas 28 až 54 týždňov liečby. Účinnosť Rasitria sa udržala počas jedného roka liečby bez známok straty účinku.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcim 36 týždňov u starších pacientov, u ktorých sa nedosiahlo zníženie tlaku krvi aliskirenom/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), sa zaznamenal ďalší klinicky významný pokles krvného tlaku na konci sledovania po 36. týždni u pacientov, ktorí dostávali Rasitrio v dávke 300/10/25 mg (zo zníženia msSBP/msDBP o 15,0/8,6 mmHg v 22. týždni na zníženie o 30,8/14,1 mmHg na konci sledovania po 36. týždni).

Rasitrio sa podávalo viac ako 1 155 pacientom v ukončených klinických skúšaní, vrátane 182 pacientom počas roka alebo dlhšie. Liečba Rasitriom sa dobre znášala pri dávkach do 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou incidenciou nežiaducich udalostí podobnou ako pri zodpovedajúcich dvojkombináciách, okrem symptomatickej hypotenzie. Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobom kontrolovanom klinickom skúšaní bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov \geq 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Incidenca nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom (s výnimkou symptomatickej hypotenzie), indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nežiaduce udalosti boli obvyčajne mierne a prechodné. Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pacientov vo veku >75 rokov alebo pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. K ukončeniu liečby v dôsledku klinickej nežiaducej udalosti došlo u 3,6 % pacientov liečených Rasitriom oproti 2,4 % pri aliskirene/amlodipíne, 0,7 % pri aliskirene/hydrochlórotiazide a 2,7 % pri amlodipíne/hydrochlórotiazide.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v mieste aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II [ARB]), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlórotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlórotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridával k hydrochlórotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v klinickom skúšaní noninferiority trvajúcom 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlórotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 8 týždňov u 754 geriatrických pacientov s hypertenziou vo veku 65 rokov alebo starších a vo veku 75 rokov alebo starších (30 %) vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (<1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nepozoroval „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V klinickom skúšaní trvajúcom 36 týždňov, do ktorého bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. U pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol však v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,11 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95 %: 1,00, 1,23, 2-stranné p=0,05). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (37,9 % oproti 30,2 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,9 % oproti 12,1 %), hyperkaliémie (38,9 % oproti 28,8 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,7 % oproti 16,2 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.4).

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipín v Rasitriu inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórťalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávanía (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórťalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórťalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Hydrochlórotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻ kompetíciou o miesto Cl⁻, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej renínovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Rasitrio vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre esenciálnu hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Po perorálnom podaní tablety s fixnou kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu sa maximálne koncentrácie aliskirenu dosiahli počas 1-2 hodín, amlodipínu počas 8 hodín a hydrochlórotiazidu počas 2-3 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu po podaní tablety s fixnou kombináciou sú podobné ako keď sa podajú v osobitných liekových formách.

Výsledky štúdie sledujúcej účinkov jedla, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku a tableta s fixnou kombináciou 300/10/25 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu z tablety s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. Jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu alebo hydrochlórotiazidu v tablete s fixnou kombináciou.

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC_{0-72} o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-72} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2-krát vyššie ako po začiatku dávky.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Deti a dospievajúci

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Dostupné údaje nenaznačujú významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Hydrochlórotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (T_{max} asi 2 hod).

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70 %), najmä sérový albumín. Hydrochlórotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti koncentrácii v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Hydrochlórotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlórotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlórotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Linearita

Zvýšenie priemernej AUC je v terapeutickom rozmedzí lineárne a úmerné dávke.

Špeciálne populácie

Rasitrio je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Porucha funkcie obličiek

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{\max} aliskirenu u osôb s poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku koncentrácií u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poruchy funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{\max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

Ako možno očakávať pri látke, ktorá sa takmer výlučne eliminuje obličkami, funkcia obličiek má výrazný vplyv na kinetiku hydrochlórotiazidu. Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlórotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s chorobou pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje o systémovej expozícii po podaní Rasitria geriatrickým pacientom. Po podaní samotného aliskirenu je AUC u geriatrických pacientov (> 65 rokov) o 50 % vyššia ako u mladých osôb. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. Klírens amlodipínu sa u geriatrických pacientov znižuje, v dôsledku čoho sa zvyšuje AUC a polčas eliminácie. Preto sa má pri podávaní Rasitria postupovať zvlášť opatrne u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a mimoriadne opatrne u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú dostupné špecifické údaje o účinku hydrochlórotiazidu u starších pacientov.

Deti a dospievajúci (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika Rasitria sa neskúmala. Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín

Pre samotné Rasitrio sa nevykonali neklinické toxikologické štúdie, pretože tieto štúdie sa vykonali pre jednotlivé zložky.

Profily toxicity kombinácie aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín boli dobre popísané v predklinických štúdiách. Obe kombinácie všeobecne dobre znášali potkany. Zistenia zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov boli v súlade so zisteniami pre jednotlivé zložky.

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy imáčny potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnaj nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlórotiazid

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlórotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlórotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Hydrochlórotiazid nemal nežiaduce účinky na fertilitu myši a potkanov oboch pohlaví v štúdiách, v ktorých sa týmto zvieracím druhom v strave podávali dávky do 100 a 4 mg/kg/deň pred párením a počas gravidity. Tieto dávky hydrochlórotiazidu predstavujú u myši 19-násobok a u potkanov 1,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí uvádzanej v mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet

Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/025-036

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2011

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 10 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetločervená oválna vypuklá filmom obalená tableta so zrezanými hranami s vyznačeným označením „UIU“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasitrio je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako náhrada u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne znížený kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Pacienti, ktorí užívajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid v samostatných tabletách podávaných súčasne v rovnakom čase počas dňa, môžu prejsť na tabletu fixnej kombinácie Rasitrio, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Fixná kombinácia dávok sa má použiť až vtedy, keď sa po titrácii dávok dosiahne stabilný účinok jednotlivých zložiek podávaných súčasne. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Špeciálne populácie

Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších liečených Rasitriom sa preukázalo zvýšené riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s hypotenziou. Preto sa má postupovať zvlášť opatrne pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov.

Odporúčaná začiatková dávka aliskirenu u tejto skupiny pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac

Údaje o použití Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.2). Použitie Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa dosiahlo zníženie krvného tlaku súčasným podávaním aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu vo voľnej kombinácii bez sprievodných problémov s bezpečnosťou, najmä hypotenziou. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlórotiazidovú zložku je použitie Rasitria kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie Rasitria s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s progresujúcou chorobou pečene sa má postupovať opatrne. Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť Rasitria u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Rasitrio sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Rasitriom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na iné dihydropyridínové deriváty alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriémia, hyperkalcémia, symptomatická hyperurikémia a refraktérna hypokaliémia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itrakonazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi glykoproteínu P (P-gp), a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasitriom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča. Dôsledne sa majú sledovať krvný tlak, funkcia obličiek a elektrolyty, ak sa súbežné podávanie považuje za absolútne nevyhnutné.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Geriatrickí pacienti vo veku 65 a viac rokov

Pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov sa má postupovať zvlášť opatrne. Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid. Pacienti vo veku 65 alebo viac rokov sú po podaní Rasitria náchylnejší na nežiaduce reakcie súvisiace s hypotenziou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti vo veku 75 a viac rokov

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri Rasitriu u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasitriom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasitria, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

Nerovnováha elektrolytov

Liečba Rasitriom sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerenálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórotiazidom, Rasitrio sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Pri používaní tiazidových diuretík sa môže vyvinúť hypokaliémia. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Rasitriom vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístitých teliesok.

Nie je preukázané, že Rasitrio znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je spravidla mierny a obvykle nevyžaduje liečbu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Rasitria u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú dostupné údaje u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (kreatinín v sére $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ alebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žien a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ alebo $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužov a/alebo odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), s dialýzou, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou v anamnéze. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo anúriou (pozri časti 4.2 a 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú RAAS, pri podávaní Rasitria je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Nie sú skúsenosti s podávaním Rasitria pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku, preto je treba u týchto pacientov postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2). Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo progredujúcou chorobou pečene treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní amlodipínu u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné počas liečby Rasitriom upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Rasitria s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlórotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasitria u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov preto treba postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k premenštnosti.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasitrio sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalin. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Rasitriom vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlórotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o interakciách Rasitria

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s hypertenziou neukázala žiadne klinicky významné zmeny v expozícii v rovnovážnom stave (AUC) a C_{\max} aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu v porovnaní s liečbou zodpovedajúcimi dvojkombináciami.

Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére: Depléciu draslíka účinkom hydrochlórotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlórotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére: Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Rasitrio podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID: Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlórotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlórotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Rasitria s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Silné inhibitory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{\max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{\max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{\max} aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou poly-peptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Rasitriom.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľučou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeutickú dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľučou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnky draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportérmi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celekoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbit-5-mononitrát a hydrochlórotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.
- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.
- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu zvyšuje antihypertenzívne účinky iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Informácie o interakciách s hydrochlórotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

Neodporúča sa

- *Lítium*

Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlórotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlórotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať koncentráciu lítia v sére.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opätunosť

- *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.

- *Amantadín*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

- *Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)*

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórotiazidu.

- *Anticholínergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka*

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholínergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

- *Lieky používané na liečbu dny*
Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínyprazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.
- *Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*
Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.
- *Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére*
Hyponatriemizujúci účinok diuretik môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.
- *Betablokátory a diazoxid*
Súčasné užívanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.
- *Iónomeničové živice*
Absorpciu tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretik. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórotiazidu a živice, keď sa hydrochlórotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.
- *Vitamín D a soli vápnika*
Podávanie tiazidových diuretik vrátane hydrochlórotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretik tiazidového typu môže vyvolať hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalciémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.
- *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.
- *Cytotoxické látky*
Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.
- *Digoxín alebo iné digitálistové glykozidy*
Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia napomáha vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálistom (pozri časť 4.4).
- *Metyldopa*
Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlórotiazidu a metyldopy.
- *Kontrastné látky obsahujúce jód*
V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.
- *Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)*
Hydrochlórotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasitrio, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasitrio sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

S použitím hydrochlórotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

Rasitrio sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasitrio je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasitrio sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlórotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Rasitria sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Rasitrio používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasitria.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň a hydrochlórotiazidu 4 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri užívaní Rasitria sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, ospalosť, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Profil bezpečnosti Rasitria uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasitriom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu. Informácie o bezpečnosti Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri Rasitrii sú hypotenzia a závraty. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasitria (aliskirene, amlodipíne a hydrochlórotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Rasitrii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Informácie o Rasitrii

Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém

Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. V krátkodobej štúdii kontrolovanej dvomi účinnými liekmi bola incidencia periférneho edému pri Rasitrii 7,1 % v porovnaní s 8,0 % pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín, 4,1 % amlodipín/hydrochlórotiazid a 2,0 % aliskiren/hydrochlórotiazid.

Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobej štúdii kontrolovanej účinným liekom bola pri Rasitrii 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov ≥ 65 rokov bola incidencia pri Rasitrii 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasitriu, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Známe nežiaduce reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie, reakcie z precitlivenosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty
Menej časté	Palpitácie, periférny edém
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Poruchy funkcie pečene*, žltka, hepatitída, zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária
Zriedkavé	Angioedém, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

*Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými symptómami a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením.

**Vrátane jedného prípadu ‚fulminantného zlyhania pečene‘ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia: V kontrolovaných klinických skúšaní boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Deti a dospievajúci: Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia, bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Bolesť brucha, nauzea
Menej časté	Vracanie, dyspepsia, zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy), suchosť v ústach
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážky, exantém
Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Opuch členkov
Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Poruchy močenia, nyktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Edém, únava
Menej časté	Bolesť v hrudníku, slabosť, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hydrochlórotiazid

Hydrochlórotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Rasitrio. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlórotiazidu:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	Aplastická anémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypokaliémia
Časté	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	Zhoršenie videnia
Neznáme	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Zriedkavé	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme	Multiformný erytém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme	Svalové spazmy
---------	----------------

Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
---------	-----------------------------------------------

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté	Impotencia
-------	------------

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Neznáme	Asténia, pyrexia
---------	------------------

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov
Zriedkavé	Glykozúria

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasitriom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom kombinácie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiacieho sa smrťou.

Predávkovanie hydrochlórotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Liečba

Ak pri Rasitrii vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia dolných končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a diurézy.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu; ATC kód: C09XA54

Rasitrio kombinuje tri antihypertenzívne liečivá s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu, amlodipín do triedy blokátorov kalciových kanálov a hydrochlórotiazid do triedy tiazidových diuretík. Keď sa kombinujú, spojené účinky inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón, vazodilatácie sprostredkovanej kalciovými kanálmi a vylučovania chloridu sodného spôsobujú väčšie zníženie krvného tlaku ako zodpovedajúce dvojkombinácie.

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

U pacientov s hypertenziou podávanie Rasitria raz denne vyvolalo klinicky významný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Väčšie zníženie krvného tlaku pri Rasitriu oproti každej z dvojkombinácií sa pozorovalo každú hodinu vrátane skorých ranných hodín pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní krvného tlaku.

Rasitrio sa skúšalo v dvojito zaslepenom, randomizovanom, účinným liekom kontrolovanom klinickom skúšaní s 1 181 pacientmi, z ktorých u 775 bola hypertenzia pri zaradení do klinického skúšania klasifikovaná ako stredne ťažká (msSBP 160-180 mmHg) a u 408 ako ťažká (msSBP >180 mmHg). Veľa pacientov bolo obéznych (49 %) a viac ako 14 % celkovej populácie malo diabetes. Počas prvých 4 týždňov dvojito zaslepanej liečby pacienti dostávali trojkombináciu aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), alebo dvojkombinácie aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipín 150/5 mg (N=282) a amlodipín/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po 4 týždňoch sa pacientom zvýšili dávky na ďalšie 4 týždne dvojito zaslepanej liečby aliskirenom/amlodipínom/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirenom/HCTZ 300/25 mg, aliskirenom/amlodipínom 300/10 mg a amlodipínom/HCTZ 10/25 mg.

V tomto klinickom skúšaní Rasitrio v dávke 300/10/25 mg spôsobilo štatisticky významné zníženie priemerného krvného tlaku (systolického/diastolického) oproti východiskovým hodnotám o 37,9/20,6 mmHg v porovnaní s 31,4/18,0 mmHg pri kombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou (SBP \geq 180 mmHg) bolo zníženie tlaku krvi oproti východiskovým hodnotám pri Rasitriu 49,5/22,5 mmHg v porovnaní s 38,1/17,6 mmHg pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg). V podskupine 588 pacientov, v ktorej boli málo zastúpení pacienti >65 rokov a veľmi málo zastúpení pacienti vo veku >75 rokov, vyvolala kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (300/10/25 mg) zníženie priemerného systolického/diastolického krvného tlaku o 39,7/21,1 mmHg oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 31,3/18,74 mmHg pri aliskirene/amlodipíne (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pri aliskirene/hydrochlórotiazide (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórotiazide (10/25 mg) (podskupinu tvoria pacienti bez chybných meraní, definovaných ako rozdiel medzi hodnotami systolického krvného tlaku (SBP) odčítanými na začiatku a konci skúšania \geq 10 mmHg). Účinok Rasitria sa pozoroval už po jednom týždni od začatia liečby. Antihypertenzívny účinok u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou nezávisel od veku, pohlavia, rasy, indexu telesnej hmotnosti a chorôb súvisiacich s nadmernou hmotnosťou (metabolický syndróm a diabetes mellitus).

S Rasitriom sa spájal významný pokles plazmatickej renínovej aktivity (PRA) (-34 %) oproti východiskovým hodnotám, zatiaľ čo dvojkombinácia amlodipínu s hydrochlórotiazidom zvýšila PRA (+170 %). V súčasnosti nie sú známe klinické dôsledky rozdielov účinku na PRA.

V otvorenom klinickom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 28 až 54 týždňov sa ako sekundárny parameter stanovila účinnosť a Rasitrio pri dávke 300/10/25 mg vyvolalo priemerný pokles tlaku krvi (systolického/diastolického) o 37,3/21,8 mmHg počas 28 až 54 týždňov liečby. Účinnosť Rasitria sa udržala počas jedného roka liečby bez známok straty účinku.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcim 36 týždňov u starších pacientov, u ktorých sa nedosiahlo zníženie tlaku krvi aliskirenom/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), sa zaznamenal ďalší klinicky významný pokles krvného tlaku na konci sledovania po 36. týždni u pacientov, ktorí dostávali Rasitrio v dávke 300/10/25 mg (zo zníženia msSBP/msDBP o 15,0/8,6 mmHg v 22. týždni na zníženie o 30,8/14,1 mmHg na konci sledovania po 36. týždni).

Rasitrio sa podávalo viac ako 1 155 pacientom v ukončených klinických skúšaní, vrátane 182 pacientom počas roka alebo dlhšie. Liečba Rasitriom sa dobre znášala pri dávkach do 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou incidenciou nežiaducich udalostí podobnou ako pri zodpovedajúcich dvojkombináciách, okrem symptomatickej hypotenzie. Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobom kontrolovanom klinickom skúšaní bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov \geq 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Incidenca nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom (s výnimkou symptomatickej hypotenzie), indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nežiaduce udalosti boli obvyčajne mierne a prechodné. Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pacientov vo veku >75 rokov alebo pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. K ukončeniu liečby v dôsledku klinickej nežiaducej udalosti došlo u 3,6 % pacientov liečených Rasitriom oproti 2,4 % pri aliskirene/amlodipíne, 0,7 % pri aliskirene/hydrochlórotiazide a 2,7 % pri amlodipíne/hydrochlórotiazide.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v mieste aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II [ARB]), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlórotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretikum hydrochlórotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridával k hydrochlórotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v klinickom skúšaní noninferiority trvajúcom 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlórotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 8 týždňov u 754 geriatrických pacientov s hypertenziou vo veku 65 rokov alebo starších a vo veku 75 rokov alebo starších (30 %) vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (<1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nepozoroval „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V klinickom skúšaní trvajúcom 36 týždňov, do ktorého bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placeba. U pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol však v porovnaní so skupinou placeba významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,11 v prospech placeba (interval spoľahlivosti 95 %: 1,00, 1,23, 2-stranné p=0,05). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (37,9 % oproti 30,2 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,9 % oproti 12,1 %), hyperkaliémie (38,9 % oproti 28,8 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,7 % oproti 16,2 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.4).

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipín v Rasitriu inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórthalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávanía (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórthalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Hydrochlórotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻ kompetíciou o miesto Cl⁻, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Rasitrio vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre esenciálnu hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Po perorálnom podaní tablety s fixnou kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu sa maximálne koncentrácie aliskirenu dosiahli počas 1-2 hodín, amlodipínu počas 8 hodín a hydrochlórotiazidu počas 2-3 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu po podaní tablety s fixnou kombináciou sú podobné ako keď sa podajú v osobitných liekových formách.

Výsledky štúdie sledujúcej účinkov jedla, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku a tableta s fixnou kombináciou 300/10/25 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu z tablety s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. Jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu alebo hydrochlórotiazidu v tablete s fixnou kombináciou.

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC_{0-72} o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-72} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2-krát vyššie ako po začiatku dávky.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Deti a dospievajúci

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Dostupné údaje nenaznačujú významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Hydrochlórotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (T_{max} asi 2 hod).

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70 %), najmä sérový albumín. Hydrochlórotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti koncentrácii v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Hydrochlórotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlórotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlórotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Linearita

Zvýšenie priemernej AUC je v terapeutickom rozmedzí lineárne a úmerné dávke.

Špeciálne populácie

Rasitrio je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Porucha funkcie obličiek

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{max} aliskirenu u osôb s poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku koncentrácií u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poruchy funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

Ako možno očakávať pri látke, ktorá sa takmer výlučne eliminuje obličkami, funkcia obličiek má výrazný vplyv na kinetiku hydrochlórotiazidu. Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlórotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s chorobou pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje o systémovej expozícii po podaní Rasitria geriatrickým pacientom. Po podaní samotného aliskirenu je AUC u geriatrických pacientov (>65 rokov) o 50 % vyššia ako u mladých osôb. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. Klírens amlodipínu sa u geriatrických pacientov znižuje, v dôsledku čoho sa zvyšuje AUC a polčas eliminácie. Preto sa má pri podávaní Rasitria postupovať zvlášť opatrne u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a mimoriadne opatrne u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú dostupné špecifické údaje o účinku hydrochlórotiazidu u starších pacientov.

Deti a dospievajúci (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika Rasitria sa neskúmala. Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín

Pre samotné Rasitrio sa nevykonali neklinické toxikologické štúdie, pretože tieto štúdie sa vykonali pre jednotlivé zložky.

Profily toxicity kombinácie aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín boli dobre popísané v predklinických štúdiách. Obe kombinácie všeobecne dobre znášali potkany. Zistenia zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov boli v súlade so zisteniami pre jednotlivé zložky.

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy imáčny potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnaj nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihových podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlórotiazid

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlórotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlórotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Hydrochlórotiazid nemal nežiaduce účinky na fertilitu myši a potkanov oboch pohlaví v štúdiách, v ktorých sa týmto zvieracím druhom v strave podávali dávky do 100 a 4 mg/kg/deň pred párením a počas gravidity. Tieto dávky hydrochlórotiazidu predstavujú u myši 19-násobok a u potkanov 1,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí uvádzanej v mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet

Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/037-048

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2011

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 10 mg amlodipínu (ako besilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Hnedá oválna vypuklá filmom obalená tableta so zrezanými hranami s vyrazeným označením „VIV” na jednej strane a „NVR” na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Rasitrio je indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie ako náhrada u dospelých pacientov, ktorých krvný tlak je dostatočne znížený kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu podávaných súčasne v rovnakých dávkach, ako sú v kombinácii.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Pacienti, ktorí užívajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid v samostatných tabletách podávaných súčasne v rovnakom čase počas dňa, môžu prejsť na tabletu fixnej kombinácie Rasitrio, ktorá obsahuje rovnaké dávky jednotlivých zložiek.

Fixná kombinácia dávok sa má použiť až vtedy, keď sa po titrácii dávok dosiahne stabilný účinok jednotlivých zložiek podávaných súčasne. Dávka má byť individuálna a upravená podľa klinickej odpovede pacienta.

Špeciálne populácie

Starší pacienti vo veku 65 rokov a viac

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších liečených Rasitriom sa preukázalo zvýšené riziko nežiaducich udalostí súvisiacich s hypotenziou. Preto sa má postupovať zvlášť opatrne pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov.

Odporúčaná začiatočná dávka aliskirenu u tejto skupiny pacientov je 150 mg. Zvýšením dávky na 300 mg sa u väčšiny starších pacientov nedosiahne ďalšie klinicky významné zníženie krvného tlaku.

Starší pacienti vo veku 75 rokov a viac

Údaje o použití Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.2). Použitie Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa má obmedziť na pacientov, u ktorých sa dosiahlo zníženie krvného tlaku súčasným podávaním aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu vo voľnej kombinácii bez sprievodných problémov s bezpečnosťou, najmä hypotenziou. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava začiatkovej dávky (odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² a 59-30 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre hydrochlórotiazidovú zložku je použitie Rasitria kontraindikované u pacientov s anúriou a u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Súbežné použitie Rasitria s blokátormi receptorov angiotenzínu II (ARB) alebo inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) je kontraindikované u pacientov, ktorí majú poruchu funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov so závažným poškodením funkcie pečene. Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo pacientom s progredujúcou chorobou pečene sa má postupovať opatrne. Odporúčania pre dávkovanie amlodipínu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa nestanovili (pozri časti 4.3 a 4.4).

Deti a dospelávajúci

Bezpečnosť a účinnosť Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podania

Perorálne použitie. Tablety sa majú prehĺtať celé s trochou vody. Rasitrio sa má užívať s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Grapefruitová šťava sa nemá požiť spolu s Rasitriom (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečiva alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na iné dihydropyridínové deriváty alebo na iné látky odvodené od sulfónamidov.
- Anamnéza angioedému pri liečbe aliskirenom.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časť 4.6).
- Anúria.
- Závažná porucha funkcie obličiek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatriémia, hyperkalcémia, symptomatická hyperurikémia a refraktérna hypokaliémia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Súčasné použitie aliskirenu s cyklosporínom a itraconazolom, dvomi vysoko účinnými inhibítormi glykoproteínu P (P-gp), a inými silnými inhibítormi P-gp (napr. chinidínom) je kontraindikované (pozri časť 4.5).
- Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1).
- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtokového traktu ľavej komory (napr. stenóza aorty vysokého stupňa).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

V prípade ťažkej a pretrvávajúcej hnačky sa liečba Rasitriom má ukončiť (pozri časť 4.8).

Tak ako pri každom antihypertenzívnom lieku, nadmerné zníženie krvného tlaku u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže vyústiť do infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody.

Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid.

Reakcie z precitlivenosti na hydrochlórotiazid sa môžu vyskytnúť u pacientov, ale sú pravdepodobnejšie u pacientov s alergiou a astmou.

Systémový lupus erythematosus

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu spôsobujú podľa hlásení exacerbáciu alebo aktiváciu systémového lupus erythematosus.

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Hypotenzia, synkopa, cievna mozgová príhoda, hyperkaliémia a zmeny funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) sa zaznamenali u citlivých osôb, zvlášť pri kombinovaní liekov, ktoré ovplyvňujú tento systém (pozri časť 5.1). Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón kombinovaním aliskirenu s inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEI) alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II (ARB) sa preto neodporúča. Dôsledne sa majú sledovať krvný tlak, funkcia obličiek a elektrolyty, ak sa súbežné podávanie považuje za absolútne nevyhnutné.

Použitie aliskirenu v kombinácii s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (pozri časť 4.3).

Geriatrickí pacienti vo veku 65 a viac rokov

Pri podávaní Rasitria pacientom vo veku 65 alebo viac rokov sa má postupovať zvlášť opatrne. Symptomatická hypotenzia sa častejšie vyskytla u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených Rasitriom, ako u pacientov liečených dvojkombináciami aliskiren/amlodipín, aliskiren/hydrochlórotiazid, alebo amlodipín/hydrochlórotiazid. Pacienti vo veku 65 alebo viac rokov sú po podaní Rasitria náchylnejší na nežiaduce reakcie súvisiace s hypotenziou (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Geriatrickí pacienti vo veku 75 a viac rokov

Údaje o účinnosti a bezpečnosti použitia Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú veľmi obmedzené. Odporúča sa mimoriadna opatrnosť, vrátane častejšej kontroly krvného tlaku (pozri časti 4.2, 4.8, 5.1 a 5.2).

Srdcové zlyhávanie

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Údaje o kardiovaskulárnej mortalite a morbidite pri Rasitriu u pacientov so zlyhávaním srdca nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Aliskiren sa má používať opatrne u pacientov so zlyhávaním srdca liečených furosemidom alebo torasemidom (pozri časť 4.5).

Riziko symptomatickej hypotenzie

Symptomatická hypotenzia by sa mohla po začatí liečby Rasitriom vyskytnúť v nasledujúcich prípadoch:

- Pacienti s výraznou depléciou objemu alebo pacienti s depléciou soli (napr. pacienti, ktorí dostávajú vysoké dávky diuretík), alebo
- Kombinované použitie aliskirenu s inými látkami účinkujúcimi na RAAS.

Deplécia objemu alebo soli sa má korigovať pred podaním Rasitria, prípadne sa liečba má začať pod dôsledným dohľadom lekára.

Nerovnováha elektrolytov

Liečba Rasitriom sa má začať len po korigovaní hypokaliémie a akejkol'vek súbežne existujúcej hypomagneziémie. Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hypokaliémie alebo exacerbovať už existujúcu hypokaliémiu. Tiazidové diuretiká sa majú opatrne podávať pacientom s ochoreniami, ktoré spôsobujú zvýšenú stratu draslíka, napr. nefropatiami so strácaním soli a prerennálnou (kardiogénnou) poruchou funkcie obličiek. Ak hypokaliémia vznikne počas liečby hydrochlórotiazidom, Rasitrio sa má vysadiť až do trvalej úpravy rovnováhy draslíka.

Pri používaní tiazidových diuretík sa môže vyvinúť hypokaliémia. Riziko hypokaliémie je vyššie u pacientov s cirhózou pečene, pacientov so zvýšenou diurézou, pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov, ktorí dostávajú súbežnú liečbu kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časti 4.5 a 4.8).

Naproti tomu pri použití aliskirenu po uvedení na trh sa pozorovalo zvýšenie draslíka v sére, ktoré môže byť exacerbované súbežným použitím iných látok účinkujúcich na RAAS alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3, 4.5 a 4.8).

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať vznik hyponatriémie a hypochloremickej alkalózy alebo exacerbovať už existujúcu hyponatriémiu. Pozorovala sa hyponatriémia sprevádzaná neurologickými symptómami (nauzeou, progredujúcou dezorientovanosťou, apatiou). Liečba hydrochlórotiazidom sa má začať len po korigovaní existujúcej hyponatriémie. Ak počas liečby Rasitriom vznikne závažná alebo náhla hyponatriémia, podávanie sa má prerušiť až do normalizovania natriémie.

Všetkých pacientov, ktorí dostávajú tiazidové diuretiká, je potrebné pravidelne kontrolovať pre nerovnováhu elektrolytov, najmä draslíka, sodíka a horčíka.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a slabé zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkol'vek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže poukazovať na skrytý hyperparatyreoidizmus. Tiazidy je potrebné vysadiť pred vykonaním testov na funkciu prístitých teliesok.

Nie je preukázané, že Rasitrio znižuje alebo predchádza hyponatriémiu vyvolanej diuretikami. Deficit chloridov je spravidla mierny a obvykle nevyžaduje liečbu.

Porucha funkcie obličiek a transplantácia obličky

Tiazidové diuretiká môžu vyvolať azotémiu u pacientov s chronickou chorobou obličiek. Pri používaní Rasitria u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových elektrolytov vrátane draslíka, kreatinínu a kyseliny močovej v sére. Nie sú dostupné údaje u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (kreatinín v sére $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ alebo $1,70 \text{ mg/dl}$ u žien a $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ alebo $2,00 \text{ mg/dl}$ u mužov a/alebo odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), s dialýzou, nefrotickým syndrómom alebo renovaskulárnou hypertenziou v anamnéze. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) alebo anúriou (pozri časti 4.2 a 4.3). U pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávkovanie.

Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú RAAS, pri podávaní Rasitria je potrebná opatrnosť, keď sú prítomné stavy predisponujúce k dysfunkcii obličiek, ako je hypovolémia (napr. následkom straty krvi, závažnej alebo dlho pretrvávajúcej hnačky, pretrvávajúceho vracania atď.), choroba srdca, choroba pečene, diabetes mellitus alebo choroba obličiek. Súbežné použitie aliskirenu a ACEI alebo ARB je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Po uvedení aliskirenu na trh sa u rizikových pacientov, ktorí dostávali aliskiren, zaznamenalo akútne zlyhanie obličiek, reverzibilné po ukončení liečby. Pri vzniku akýchkoľvek príznakov zlyhania obličiek sa má aliskiren ihneď vysadiť.

Nie sú skúsenosti s podávaním Rasitria pacientom, ktorým nedávno transplantovali obličku, preto je treba u týchto pacientov postupovať opatrne.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hypertenziou, ktorí majú ťažkú poruchu funkcie pečene (pozri časti 4.3 a 5.2). Pri podávaní Rasitria pacientom s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene alebo progredujúcou chorobou pečene treba postupovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne, obštrukčná hypertrofická kardiomyopatia

Tak ako pri ostatných vazodilatanciách mimoriadna opatrnosť je potrebná pri používaní amlodipínu u pacientov so stenózou aortálnej alebo mitrálnej chlopne alebo s obštrukčnou hypertrofickou kardiomyopatiou.

Metabolické a endokrinné účinky

Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zmeniť glukózovú toleranciu a zvýšiť hladiny cholesterolu a triacylglycerolov a kyseliny močovej v sére. U pacientov s diabetes môže byť potrebné počas liečby Rasitriom upraviť dávkovanie inzulínu alebo perorálnych antidiabetík. Súbežné použitie Rasitria s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus (pozri časť 4.3).

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované pri symptomatickej hyperurikémii (pozri časť 4.3). Hydrochlórotiazid môže zvýšiť sérovú koncentráciu kyseliny močovej ako dôsledok zníženého klírensu kyseliny močovej a môže spôsobiť alebo exacerbovať hyperurikémiu, ako aj vyvolať dnu u citlivých pacientov.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika močom a môžu spôsobovať občasné a mierne zvýšenie vápnika v sére, aj keď nie sú prítomné známe poruchy metabolizmu vápnika. Rasitrio je kontraindikované u pacientov s hyperkalciémiou a má sa použiť len po korigovaní akejkoľvek existujúcej hyperkalciémie. Rasitrio sa má vysadiť, ak počas liečby vznikne hyperkalciémia. Počas liečby tiazidmi sa majú pravidelne kontrolovať koncentrácie vápnika v sére. Výrazná hyperkalciémia môže svedčiť o skrytom hyperparatyreoidizme. Tiazidy sa majú vysadiť ešte pred vykonaním testov funkcie prištítyných teliesok.

Stenóza renálnej artérie

Nie sú dostupné údaje z kontrolovaných klinických štúdií o použití Rasitria u pacientov s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie alebo stenózou renálnej artérie solitárnej obličky. Tak ako pri iných liekoch, ktoré ovplyvňujú systém renín-angiotenzín-aldosterón, riziko insuficiencie obličiek vrátane akútneho zlyhania obličiek je zvýšené, keď sa aliskiren podáva pacientom so stenózou renálnej artérie. U týchto pacientov preto treba postupovať opatrne. Ak dôjde k zlyhaniu obličiek, liečba sa má ukončiť.

Anafylaktické reakcie a angioedém

Anafylaktické reakcie sa pozorovali počas liečby aliskirenom po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.8). Tak ako pri iných liekoch pôsobiacich na systém renín-angiotenzín-aldosterón, u pacientov liečených aliskirenom sa zaznamenali angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka).

Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch vyskytli po použití iných liekov, ktoré môžu vyvolať angioedém, vrátane blokátorov RAAS (inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátorov receptorov angiotenzínu II) (pozri časť 4.8).

Po uvedení na trh sa zaznamenali angioedém alebo reakcie podobné angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB (pozri časť 4.8).

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozíciou k prenetu.

U pacientov s angioedémom v anamnéze môže byť vyššie riziko výskytu angioedému počas liečby aliskirenom (pozri časti 4.3 a 4.8). Pri predpisovaní aliskirenu pacientom s angioedémom v anamnéze je preto potrebná opatrnosť a takýchto pacientov je potrebné počas liečby dôsledne sledovať (pozri časť 4.8), zvlášť na začiatku liečby.

Ak sa objavia anafylaktické reakcie alebo angioedém, Rasitrio sa má okamžite vysadiť a má sa poskytnúť príslušná liečba a monitorovanie až do úplného a trvalého vymiznutia príznakov a prejavov. Pacientov je potrebné poučiť, aby hlásili lekárovi akékoľvek príznaky poukazujúce na alergické reakcie, najmä ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, opuch tváre, končatín, očí, pier alebo jazyka. Pri postihnutí jazyka, hlasivky alebo hrtanu sa má podať adrenalin. Okrem toho sa majú vykonať opatrenia potrebné na udržanie priechodnosti dýchacích ciest.

Fotosenzitivita

Pri tiazidových diuretikách boli hlásené prípady reakcií z fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby Rasitriom vyskytne reakcia z fotosenzitivity, odporúča sa liečbu ukončiť. Ak sa opätovné podanie diuretika považuje za potrebné, odporúča sa chrániť oblasti vystavené slnečnému žiareniu alebo umelému UVA.

Akútny glaukóm s uzavretým uhlom

Sulfonamid hydrochlórotiazid sa dával do súvislosti s idiosynkratickou reakciou, ktorá mala za následok akútnu prechodnú myopiu a akútny glaukóm s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej zrakovkej ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Základom liečby je čo najrýchlejšie vysadiť hydrochlórotiazid. Okamžitá farmakologická alebo chirurgická liečba sa má zvážiť, ak sa vnútroočný tlak nezniží. K rizikovým faktorom pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môže patriť alergia na sulfonamidy alebo penicilín v anamnéze.

4.5 Liekové a iné interakcie

Informácie o interakciách Rasitria

Analýza populačnej farmakokinetiky u pacientov s hypertenziou neukázala žiadne klinicky významné zmeny v expozícii v rovnovážnom stave (AUC) a C_{max} aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu v porovnaní s liečbou zodpovedajúcimi dvojkombináciami.

Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére: Depléciu draslíka účinkom hydrochlórotiazidu zmiernuje účinok aliskirenu, ktorý draslík šetrí. Naproti tomu možno predpokladať, že tento účinok hydrochlórotiazidu na draslík v sére budú potenciovat' iné lieky, ktoré sa spájajú so stratou draslíka a hypokaliémiou (napr. iné kaliuretické diuretiká, kortikosteroidy, laxatíva, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín, karbenoxolón, penicilín G, deriváty kyseliny salicylovej). Naopak, súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich kálium, doplnkov draslíka, náhrad solí obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasne podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky ovplyvňované poruchami draslíka v sére: Odporúča sa pravidelne monitorovať draslík v sére, keď sa Rasitrio podáva s liekmi, ktoré sú ovplyvňované poruchami draslíka v sére (napr. digitálisové glykozidy, antiarytmiká).

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov COX-2), acetylsalicylovej kyseliny a neselektívnych NSAID: Tak ako aj iné látky pôsobiace na systém renín-angiotenzín, NSAID môžu znížiť antihypertenzívny účinok aliskirenu. NSAID môžu tiež oslabiť diuretickú a antihypertenzívnu aktivitu hydrochlórotiazidu.

U niektorých pacientov s narušenou funkciou obličiek (dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti) môžu aliskiren a hydrochlórotiazid podávané súčasne s NSAID vyvolať ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa pri použití Rasitria s NSAID vyžaduje opatrnosť, najmä u starších pacientov.

Informácie o interakciách aliskirenu

Kontraindikované (pozri časť 4.3)

- *Duálna inhibícia RAAS*

Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Silné inhibitory glykoproteínu P (P-gp)*

Štúdia liekových interakcií po jednorazovom podaní zdravým osobám ukázala, že cyklosporín (200 a 600 mg) zvyšuje C_{max} aliskirenu v dávke 75 mg približne 2,5-krát a AUC približne 5-krát. Zvýšenie môže byť väčšie pri vyšších dávkach aliskirenu. U zdravých osôb itrakonazol (100 mg) zvyšuje AUC aliskirenu (150 mg) 6,5-násobne a C_{max} 5,8-násobne. Preto je kontraindikované súčasné použitie aliskirenu a silných inhibítorov P-gp (pozri časť 4.3).

Neodporúča sa (pozri časť 4.2)

- *Grapefruitová šťava*

Podanie grapefruitovej šťavy s aliskirenom spôsobilo zníženie AUC a C_{max} aliskirenu. Súčasné podanie so 150 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 61 % a súčasné podanie s 300 mg aliskirenu spôsobilo zníženie AUC aliskirenu o 38 %. Tento pokles pravdepodobne spôsobuje inhibícia absorpcie aliskirenu sprostredkovanou poly-peptidom transportujúcim organické anióny v gastrointestinálnom trakte. Vzhľadom na riziko zlyhania liečby sa preto grapefruitová šťava nemá požiť spolu s Rasitriom.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Interakcie s P-gp*

V predklinických štúdiách sa zistilo, že MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) je hlavný efluxný systém, ktorý sa podieľa na črevnej absorpcii aliskirenu a jeho vylučovaní žľachou. Rifampicín, ktorý je induktorom P-gp, znížil v klinickej štúdiu biologickú dostupnosť aliskirenu o približne 50 %. Iné induktory P-gp (ľubovník bodkovaný) môžu znižovať biologickú dostupnosť aliskirenu. Hoci sa to pri aliskirene neskúmalo, je známe, že P-gp reguluje aj absorpciu mnohých substrátov tkanivami a inhibítory P-gp môžu zvyšovať pomer koncentrácií v tkanivách a plazme. Preto inhibítory P-gp môžu zvyšovať hladiny v tkanivách viac ako hladiny v plazme. Potenciál pre liekové interakcie lokalizované na P-gp bude pravdepodobne závisieť od miery inhibície tohto transportéra.

- *Stredne silné inhibítory P-gp*

Súčasné podávanie ketokonazolu (200 mg) alebo verapamilu (240 mg) s aliskirenom (300 mg) vyvolalo zvýšenie AUC aliskirenu o 76 % alebo 97 %. Predpokladá sa, že zmena plazmatických hladín aliskirenu v prítomnosti ketokonazolu alebo verapamilu je v rozmedzí, ktoré by sa dosiahlo zdvojnásobením dávky aliskirenu; zistilo sa, že dávky aliskirenu až do 600 mg, alebo dvojnásobku najvyššej odporúčanej terapeuticko- dávky, sa dobre znášali v kontrolovaných klinických skúšaní. Predklinické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie aliskirenu a ketokonazolu zvyšuje gastrointestinálnu absorpciu aliskirenu a znižuje jeho vylučovanie žľachou. Preto je potrebná opatrnosť, keď sa aliskiren podáva s ketokonazolom, verapamilom alebo inými stredne silnými inhibítormi P-gp (klaritromycínom, telitromycínom, erytromycínom, amiodarónom).

- *Lieky ovplyvňujúce koncentráciu draslíka v sére*

Súbežné použitie iných látok ovplyvňujúcich RAAS, NSAID alebo látok, ktoré zvyšujú koncentráciu draslíka v sére (napr. diuretiká šetriacich draslík, doplnky draslíka, náhrad soli obsahujúcich draslík, heparínu), môže viesť k zvýšeniu hodnôt draslíka v sére. Ak sa súčasné podávanie s látkou ovplyvňujúcou koncentráciu draslíka v sére považuje za potrebné, odporúča sa opatrnosť. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

- *Furosemid a torasemid*

Súbežné perorálne podávanie aliskirenu a furosemidu neovplyvnilo farmakokinetiku aliskirenu, ale znížilo expozíciu furosemidu o 20-30 % (vplyv aliskirenu na intramuskulárne alebo intravenózne podaný furosemid sa neskúmalo). Po opakovanom podávaní furosemidu (60 mg/deň) súbežne s aliskirenom (300 mg/deň) pacientom so zlyhávaním srdca sa v porovnaní so samotným furosemidom počas prvých 4 hodín znížilo vylučovanie sodíka močom o 31 % a objem moču o 24 %. Telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa súbežne podával furosemid a aliskiren 300 mg (84,6 kg) bola vyššia ako telesná hmotnosť pacientov, ktorým sa podával samotný furosemid (83,4 kg). Menšie zmeny farmakokinetiky a účinnosti furosemidu sa pozorovali pri aliskirene 150 mg/deň.

Dostupné klinické údaje neukázali používanie vyšších dávok torasemidu po súbežnom podávaní s aliskirenom. Je známe, že vylučovanie torasemidu obličkami je sprostredkované transportermi organických aniónov (OAT). Aliskiren sa minimálne vylučuje obličkami a po perorálnom podaní sa len 0,6% dávky aliskirenu nájde v moči (pozri časť 5.2). Keďže sa zistilo, že aliskiren je substrátom polypeptidu transportujúceho organické anióny 1A2 (OATP1A2) (pozri interakciu s inhibítormi polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)), aliskiren môže znížiť expozíciu torasemidu v plazme ovplyvnením procesu absorpcie.

U pacientov liečených aliskirenom aj perorálne podávaným furosemidom alebo torasemidom sa preto odporúča monitorovať účinky furosemidu alebo torasemidu, keď sa liečba furosemidom, torasemidom alebo aliskirenom začína alebo upravuje, aby sa predišlo zmenám objemu extracelulárnej tekutiny a možným situáciám objemového preťaženia (pozri časť 4.4).

- *Warfarín*

Účinky aliskirenu na farmakokinetiku warfarínu sa nevyhodnotili.

- *Interakcie s jedlom*

Zistilo sa, že jedlá (s nízkym alebo vysokým obsahom tuku) podstatne znižujú absorpciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Žiadne interakcie

- Medzi látky, ktoré sa skúmali v klinických farmakokinetických štúdiách s aliskirenom, patrí acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazón, alopurinol, izosorbit-5-mononitrát a hydrochlórotiazid. Nezistili sa nijaké interakcie.

- Súčasné podávanie aliskirenu buď s metformínom (↓28 %), amlodipínom (↑29 %) alebo s cimetidínom (↑19 %) malo za následok zmenu C_{max} alebo AUC aliskirenu o 20 až 30 %. Pri podávaní s atorvastatínom sa AUC a C_{max} aliskirenu v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. Súčasné podávanie aliskirenu nemalo významný vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, metformínu alebo amlodipínu. Z toho vyplýva, že nie je nutné upravovať dávkovanie aliskirenu alebo týchto liečiv pri ich súčasnom podávaní.

- Aliskiren môže mierne znížiť biologickú dostupnosť digoxínu a verapamilu.

- *Interakcie s CYP450*

Aliskiren neinhibuje izoenzýmy CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A). Aliskiren neindukuje CYP3A4. Preto sa nepredpokladá, že by aliskiren ovplyvňoval systémovú expozíciu látkam, ktoré inhibujú, indukujú alebo sa metabolizujú uvedenými enzýmami. Aliskiren sa minimálne metabolizuje enzýmami cytochrómu P450. Preto sa neočakávajú interakcie spôsobené inhibíciou alebo indukciou izoenzýmov CYP450. Inhibítory CYP3A4 však často ovplyvňujú aj P-gp. Možno preto očakávať zvýšenú expozíciu aliskirenu počas súbežného podávania inhibítorov CYP3A4, ktoré inhibujú aj P-gp (pozri ďalšie odkazy na P-gp v časti 4.5).

- *Substráty alebo slabé inhibítory P-gp*

Nepozorovali sa významné interakcie s atenololom, digoxínom, amlodipínom alebo cimetidínom. Pri podávaní s atorvastatínom (80 mg) sa AUC a C_{max} aliskirenu (300 mg) v rovnovážnom stave zvýšili o 50 %. U pokusných zvierat sa preukázalo, že P-gp je významným faktorom určujúcim biologickú dostupnosť aliskirenu. Induktory P-gp (ľubovník bodkovaný, rifampicín) môžu preto znížiť biologickú dostupnosť aliskirenu.

- *Inhibítory polypeptidov transportujúcich organické anióny (OATP)*

Predklinické štúdie naznačujú, že aliskiren môže byť substrátom polypeptidov transportujúcich organické anióny. Preto je pri súbežnom podávaní možnosť interakcií medzi inhibítormi OATP a aliskirenom (pozri interakciu s grapefruitovou šťavou).

Informácie o interakciách amlodipínu

Účinky iných liekov na amlodipín

Opatrnosť potrebná pri súčasnom užívaní

- *Inhibítory CYP3A4*

Súčasné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže zapríčiniť významné zvýšenie expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

- *Induktory CYP3A4*

K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa účinku induktorov CYP3A4 na amlodipín. Súčasné užívanie s induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum*) môže znížiť plazmatické koncentrácie amlodipínu. Amlodipín sa má spolu s induktormi CYP3A4 používať s opatrnosťou.

- *Grapefruitová šťava*

Podanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže zvýšiť biologická dostupnosť, čo zosilní účinky na zníženie krvného tlaku.

- *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sa po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozoruje letálna fibrilácia komôr a srdcový kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súčasnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín.

Účinky amlodipínu na iné lieky

- Antihypertenzívny účinok amlodipínu zvyšuje antihypertenzívne účinky iných antihypertenzív.
- Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

Žiadne interakcie

- V štúdiách klinických interakcií amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu alebo cyklosporínu.

Informácie o interakciách s hydrochlórotiazidom

Nasledujúce lieky môžu interagovať so súbežne podávanými tiazidovými diuretikami:

Neodporúča sa

- *Lítium*

Tiazidy znižujú obličkový klírens lítia, preto sa pri užívaní hydrochlórotiazidu môže zvýšiť riziko toxických účinkov lítia. Súčasné podávanie lítia a hydrochlórotiazidu sa neodporúča. Ak je táto kombinácia nevyhnutná, odporúča sa počas ich súčasného užívania starostlivo monitorovať koncentráciu lítia v sére.

Pri súbežnom použití sa vyžaduje opatrnosť

- *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Súbežné podávanie tiazidových diuretík s látkami, ktorých účinkom sa tiež znižuje krvný tlak (napr. znížením aktivity sympatického centrálného nervového systému alebo priamou vazodilatáciou), môže potenciovať ortostatickú hypotenziu.

- *Amantadín*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií spôsobených amantadínom.

- *Antidiabetiká (napr. inzulín a perorálne antidiabetiká)*

Tiazidy môžu zmeniť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebné upraviť dávku antidiabetika (pozri časť 4.4). Metformín sa má používať opatrne vzhľadom na riziko laktátovej acidózy vyvolanej možným funkčným zlyhaním obličiek pripisovaným hydrochlórotiazidu.

- *Anticholínergiká a iné lieky ovplyvňujúce motilitu žalúdka*

Biologická dostupnosť diuretík tiazidového typu sa môže zvýšiť anticholínergikami (napr. atropínom, biperidénom), zjavne pre zníženie gastrointestinálnej motility a rýchlosti vyprázdňovania žalúdka. Naopak sa predpokladá, že prokinetické látky, napr. cisaprid, môžu znížiť biologickú dostupnosť diuretík tiazidového typu.

- *Lieky používané na liečbu dny*

Môže byť potrebná úprava dávok urikosurík, pretože hydrochlórotiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére. Môže byť potrebné zvýšiť dávkovanie probenecidu alebo sulfínpyrazónu. Súčasné podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórotiazidu môže zvyšovať incidenciu reakcií z precitlivenosti na alopurinol.

- *Liečivá, ktoré môžu vyvolať torsades de pointes*

Pre riziko hypokaliémie sa má hydrochlórotiazid podávať opatrne v spojení s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsades de pointes*, hlavne antiarytmikami triedy Ia a triedy III a niektorými antipsychotikami.

- *Liečivá ovplyvňujúce koncentráciu sodíka v sére*

Hyponatriemizujúci účinok diuretík môže zosilniť súbežné podávanie liekov, ako sú antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká atď. Pri dlhodobom podávaní týchto liekov je potrebná opatnosť.

- *Betablokátory a diazoxid*

Súčasné užívanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórotiazidu s betablokátormi môže zvýšiť riziko hyperglykémie. Tiazidové diuretiká vrátane hydrochlórotiazidu môžu zosilniť hyperglykemizujúci účinok diazoxidu.

- *Iónomeničové živice*

Absorpciu tiazidových diuretík vrátane hydrochlórotiazidu znižuje cholestyramín alebo kolestipol. Môže to mať za následok subterapeutické účinky tiazidových diuretík. Avšak časové rozloženie dávok hydrochlórotiazidu a živice, keď sa hydrochlórotiazid podáva najmenej 4 hodiny pred podaním živíc alebo 4-6 hodín po ňom, môže prípadne minimalizovať interakciu.

- *Vitamín D a soli vápnika*

Podávanie tiazidových diuretík vrátane hydrochlórotiazidu s vitamínom D alebo soľami vápnika môže potenciovať zvýšenie vápnika v sére. Súbežné použitie diuretík tiazidového typu môže vyvolať hyperkalciémiu u pacientov s predispozíciou na hyperkalciémiu (napr. s hyperparatyreoidizmom, malignitou alebo stavmi sprostredkovanými vitamínom D) zvýšením reabsorpcie vápnika v tubuloch.

- *Nedepolarizujúce relaxanciá kostrového svalstva*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu potencujú účinok relaxancií kostrového svalstva, napr. derivátov kurare.

- *Cytotoxické látky*

Tiazidy vrátane hydrochlórotiazidu môžu znižovať vylučovanie cytotoxických látok obličkami (napr. cyklofosfamidu, metotrexátu) a potenciovať ich myelosupresívne účinky.

- *Digoxín alebo iné digitálistové glykozidy*

Tiazidmi vyvolaná hypokaliémia alebo hypomagneziémia napomáha vzniku srdcových arytmií vyvolaných digitálistom (pozri časť 4.4).

- *Metyldopa*

Vyskytli sa ojedinelé hlásenia hemolytickej anémie, ktorá vznikla pri súčasnom použití hydrochlórotiazidu a metyldopy.

- *Kontrastné látky obsahujúce jód*

V prípade dehydratácie vyvolanej diuretikami je zvýšené riziko akútneho zlyhania obličiek, najmä pri vysokých dávkach jódovaných látok. Pacienti majú byť pred podaním rehydratovaní.

- *Presorické amíny (napr. noradrenalín, adrenalín)*

Hydrochlórotiazid môže znížiť odpoveď na presorické amíny, napr. noradrenalín. Klinická významnosť tohto účinku je neistá a nepostačuje na to, aby bolo vylúčené ich používanie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Lekári, ktorí predpisujú Rasitrio, majú poučiť ženy v reprodukčnom veku o potenciálnom riziku počas gravidity. Keďže Rasitrio sa nemá používať u žien, ktoré plánujú otehotnieť, je treba ešte pred plánovanou graviditou prejsť na vhodnú alternatívnu antihypertenzívnu liečbu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití aliskirenu u gravidných žien. Aliskiren nemal teratogénne účinky u potkanov a králikov (pozri časť 5.3). Podávanie iných látok, ktoré priamo pôsobia na systém renín-angiotenzín-aldosterón, sa spájalo so závažnými malformáciami plodu a smrťou novorodencov. Tak ako každý liek, ktorý priamo pôsobí na systém renín-angiotenzín-aldosterón, aliskiren sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity a je kontraindikovaný počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Bezpečnosť amlodipínu v gravidite u ľudí sa nestanovila. Reprodukčné štúdie u potkanov nepreukázali toxicitu okrem oneskorenia dátumu pôrodu a dlhšieho trvania pôrodu pri dávkach 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (pozri časť 5.3). Použitie v gravidite sa odporúča len vtedy, keď nie je bezpečnejšia alternatíva a keď samotné ochorenie predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

S použitím hydrochlórotiazidu počas gravidity, najmä počas prvého trimestra, sú obmedzené skúsenosti. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné.

Hydrochlórotiazid prechádza cez placentu. Na základe farmakologického mechanizmu účinku môže použitie hydrochlórotiazidu počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetoplacentárnu perfúziu a môže mať účinky na plod a novorodenca, ako sú žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu gestačného edému, gestačnej hypertenzie alebo preeklampsii pre riziko poklesu objemu plazmy a hypoperfúzie placenty, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórotiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, keď nemožno použiť inú liečbu.

Rasitrio sa nemá používať počas prvého trimestra gravidity. Rasitrio je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra (pozri časť 4.3).

Ak sa gravidita zistí počas liečby, Rasitrio sa má preto čo najskôr vysadiť.

Laktácia

Nie je známe, či sa aliskiren a/alebo amlodipín vylučujú do ľudského mlieka. Aliskiren sa vylučoval do mlieka dojčiacich potkaních samíc.

Hydrochlórotiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Vysoké dávky tiazidov, ktoré vyvolávajú silnú diurézu, môžu brániť tvorbe mlieka.

Použitie Rasitria sa neodporúča počas dojčenia. Ak sa Rasitrio používa v období dojčenia, dávky majú byť podľa možnosti čo najnižšie.

Fertilita

Nie sú žiadne klinické údaje o fertilitate pri užívaní Rasitria.

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii u potkanov boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3). Fertilitu potkanov neovplyvnili dávky aliskirenu do 250 mg/kg/deň a hydrochlórotiazidu 4 mg/kg/deň (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov je však potrebné brať do úvahy, že pri užívaní Rasitria sa príležitostne môžu vyskytnúť závraty alebo únava.

Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta užívajúceho amlodipín vyskytnú závraty, ospalosť, bolesť hlavy, únava alebo nauzea, môže to zhoršiť jeho schopnosť reagovať.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Profil bezpečnosti Rasitria uvedený nižšie vychádza z klinických štúdií vykonaných s Rasitriom a zo známych profilov bezpečnosti jednotlivých zložiek aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu. Informácie o bezpečnosti Rasitria u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú obmedzené.

Najčastejšie nežiaduce reakcie pozorované pri Rasitriu sú hypotenzia a závraty. Nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek Rasitria (aliskirene, amlodipíne a hydrochlórotiazide), ktoré sú uvedené v príslušných odsekoch o jednotlivých zložkách, sa môžu vyskytnúť aj pri Rasitriu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Nežiaduce reakcie na aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid sú zoradené podľa frekvencie, najčastejšie ako prvé, pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Informácie o Rasitriu

Poruchy nervového systému	
Časté	Závraty
Poruchy ciev	
Časté	Hypotenzia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Periférny edém

Periférny edém je známa, od dávky závislá nežiaduca reakcia na amlodipín, ktorá bola tiež hlásená pri liečbe aliskirenom po uvedení na trh. V krátkodobej štúdii kontrolovanej dvomi účinnými liekmi bola incidencia periférneho edému pri Rasitriu 7,1 % v porovnaní s 8,0 % pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín, 4,1 % amlodipín/hydrochlórotiazid a 2,0 % aliskiren/hydrochlórotiazid.

Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobej štúdii kontrolovanej účinným liekom bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov ≥ 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Ďalšie informácie o jednotlivých zložkách

Ďalšie nežiaduce reakcie hlásené v minulosti pri jednej zo zložiek sa môžu vyskytnúť pri Rasitriu, aj keď sa nepozorovali v klinických skúšaníach.

Aliskiren

K závažným nežiaducim reakciám patria anafylaktická reakcia a angioedém, ktoré boli hlásené pri používaní po uvedení lieku na trh a môžu sa vyskytnúť zriedkavo (menej ako 1 prípad na 1 000 pacientov). Najčastejšou nežiaducou reakciou je hnačka.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Známe nežiaduce reakcie na aliskiren sú uvedené v tabuľke nižšie, pričom použitá konvencia je rovnaká, ako predtým pri fixnej kombinácii.

Poruchy imunitného systému	
Zriedkavé	Anafylaktické reakcie, reakcie z precitlivenosti
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Závraty
Menej časté	Palpitácie, periférny edém
Poruchy ciev	
Menej časté	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Hnačka
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Neznáme	Poruchy funkcie pečene*, žltka, hepatitída, zlyhanie pečene**
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR) vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu, toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN), reakcií ústnej sliznice, exantém, pruritus, urtikária
Zriedkavé	Angioedém, erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Akútne zlyhanie obličiek, poškodenie funkcie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	Hyperkaliémia
Menej časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Zriedkavé	Zníženie hemoglobínu, zníženie hematokritu, zvýšenie kreatinínu v krvi

*Ojedinelé prípady poruchy funkcie pečene s klinickými symptómami a výraznejšej dysfunkcie pečene preukázanej laboratórnym vyšetrením.

**Vrátane jedného prípadu ‚fulminantného zlyhania pečene‘ hláseného pri použití lieku po uvedení na trh, v ktorom nemožno vylúčiť príčinnú súvislosť s aliskirenom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Počas liečby aliskirenom sa vyskytli reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií a angioedému.

V kontrolovaných klinických skúšaníach sa angioedém a reakcie z precitlivenosti počas liečby aliskirenom zaznamenali zriedkavo, s výskytom porovnateľným pri liečbe placebom alebo komparátormi.

Prípady angioedému alebo symptómy naznačujúce angioedém (opuch tváre, pier, hrdla a/alebo jazyka) boli hlásené aj pri použití po uvedení na trh. Viacerí z týchto pacientov mali v anamnéze angioedém alebo symptómy naznačujúce angioedém, ktoré sa v niektorých prípadoch dávali do súvislosti s podaním iných liekov, o ktorých je známe, že vyvolávajú angioedém, vrátane blokátorov RAAS (ACEI alebo ARB).

Po uvedení na trh boli hlásené prípady angioedému alebo reakcií podobných angioedému pri súbežnom podávaní aliskirenu s ACEI a/alebo ARB.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaktických reakcií sa zaznamenali aj pri používaní lieku po jeho uvedení na trh (pozri časť 4.4).

V prípade akýchkoľvek príznakov poukazujúcich na reakciu z precitlivenosti/angioedém (zvlášť ťažkostí s dýchaním alebo prehltaním, exantému, svrbenia, urtikárie alebo edému tváre, končatín, očí, pier a/alebo jazyka, závratov) pacienti majú prerušiť liečbu a spojiť sa s lekárom (pozri časť 4.4).

Artralgia bola hlásená pri používaní lieku po uvedení na trh. V niektorých prípadoch sa vyskytla ako súčasť reakcie z precitlivenosti.

Po uvedení na trh sa zaznamenala porucha funkcie obličiek a prípady akútneho zlyhania obličiek u rizikových pacientov (pozri časť 4.4).

Vyšetrenia: V kontrolovaných klinických skúšaní boli klinicky významné zmeny štandardných laboratórnych parametrov spojené s podávaním aliskirenu menej časté. V klinických skúšaní s pacientmi s hypertenziou nemal aliskiren klinicky významný účinok na celkový cholesterol, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou (HDL-C), triacylglyceroly nalačno, glukózu nalačno alebo kyselinu močovú.

Hemoglobín a hematokrit: Pozoroval sa malý pokles hemoglobínu a hematokritu (priemerný pokles približne o 0,05 mmol/l a 0,16 objemových percent). Žiadny pacient neukončil účasť na klinickom skúšaní pre anémiu. Tento účinok sa pozoruje aj pri iných liekoch pôsobiacich na RAAS, napr. pri ACEI a ARB.

Sérový draslík: Zvýšenie draslíka v sére sa pozorovalo pri aliskirene a môže ho exacerbovať súbežné použitie iných látok účinkujúcich na RAAS alebo použitie NSAID. V súlade so štandardnou medicínskou praxou sa odporúča pravidelná kontrola funkcie obličiek vrátane stanovenia sérových elektrolytov, ak sa súbežné použitie považuje za potrebné. Kombinácia aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikovaná u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) a neodporúča sa u ostatných pacientov (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Deti a dospievajúci: Na základe obmedzeného množstva údajov o bezpečnosti získaných v štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 detí s hypertenziou vo veku 6-17 rokov sa predpokladá, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí sú podobné, aké sa pozorujú u dospelých s hypertenziou. Tak ako pri iných blokátoroch RAAS je bolesť hlavy častou nežiaducou udalosťou u detí liečených aliskirenom.

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi zriedkavé	Leukopénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Alergické reakcie
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi zriedkavé	Hyperglykémia
Psychické poruchy	
Menej časté	Nespavosť, zmeny nálady (vrátane úzkosti), depresia
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Časté	Somnolencia, bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
Menej časté	Tremor, dysgeúzia, synkopa, hypestézia, parestézia
Veľmi zriedkavé	Hypertónia, periférna neuropatia
Poruchy oka	
Menej časté	Porucha videnia (vrátane diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	Palpitácie
Veľmi zriedkavé	Infarkt myokardu, arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsieni)
Poruchy ciev	
Časté	Návaly horúčavy
Veľmi zriedkavé	Vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	Dyspnoe, rinitída
Veľmi zriedkavé	Kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Bolesť brucha, nauzea
Menej časté	Vracanie, dyspepsia, zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy), suchosť v ústach
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Veľmi zriedkavé	Hepatitída, žltacka, zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zodpovedajúce cholestáze)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, pruritus, vyrážky, exantém
Veľmi zriedkavé	Angioedém, multiformný erytém, urtikária, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitivita
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Časté	Opuch členkov
Menej časté	Artralgia, myalgia, svalové kŕče, bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Poruchy močenia, nyktúria, zvýšená frekvencia močenia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Impotencia, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	Edém, únava
Menej časté	Bolesť v hrudníku, slabosť, bolesť, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti

Boli hlásené ojedinelé prípady extrapyramídového syndrómu.

Hydrochlórotiazid

Hydrochlórotiazid sa predpisuje vo veľkom rozsahu už mnoho rokov, často vo vyšších dávkach, než aké obsahuje Rasitrio. Nasledujúce nežiaduce reakcie sa zaznamenali u pacientov liečených samotnými tiazidovými diuretikami vrátane hydrochlórotiazidu:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
Zriedkavé	Trombocytopenia, niekedy s purpurou
Veľmi zriedkavé	Agranulocytóza, útlm kostnej drene, hemolytická anémia, leukopénia
Neznáme	Aplastická anémia
Poruchy imunitného systému	
Veľmi zriedkavé	Precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	Hypokaliémia
Časté	Hyperurikémia, hypomagneziémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkalcémia, hyperglykémia, zhoršenie stavu metabolizmu pri diabete
Veľmi zriedkavé	Hypochloremická alkalóza
Psychické poruchy	
Zriedkavé	Depresia, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
Zriedkavé	Závraty, bolesť hlavy, parestézia
Poruchy oka	
Zriedkavé	Zhoršenie videnia
Neznáme	Akútny glaukóm s uzavretým uhlom
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Zriedkavé	Srdcové arytmie
Poruchy ciev	
Časté	Ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi zriedkavé	Respiračná tieseň (vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Časté	Znížená chuť do jedenia, slabá nauzea a vracanie
Zriedkavé	Neprijemné pocity v bruchu, zápcha, hnačka
Veľmi zriedkavé	Pankreatitída
Poruchy pečene a žľových ciest	
Zriedkavé	Intrahepatálna cholestáza, žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Časté	Urtikária a iné formy exantému
Zriedkavé	Reakcie z fotosenzitivity
Veľmi zriedkavé	Reakcie podobné kožnému lupus erythematosus, reaktivácia kožného lupus erythematosus, nekrotizujúca vaskulitída a toxická epidermálna nekrolýza
Neznáme	Multiformný erytém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Neznáme	Svalové spazmy
Poruchy obličiek a močových ciest	
Neznáme	Dysfunkcia obličiek, akútne zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Časté	Impotencia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Neznáme	Asténia, pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšenie hodnôt cholesterolu a triacylglycerolov.
Zriedkavé	Glykozúria

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Najpravdepodobnejším prejavom predávkovania Rasitriom by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom kombinácie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu.

Pri aliskirene najpravdepodobnejším prejavom predávkovania by mohla byť hypotenzia súvisiaca s antihypertenzívnym účinkom aliskirenu.

Na základe dostupných údajov o amlodipíne sa predpokladá, že masívne predávkovanie by mohlo mať za následok nadmernú periférnu vazodilatáciu a možno reflexnú tachykardiu. Pri amlodipíne bola hlásená výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia prechádzajúca až do šoku, vrátane šoku končiaceho sa smrťou.

Predávkovanie hydrochlórotiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou v dôsledku nadmernej diurézy. Najčastejšie príznaky a prejavy predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže mať za následok svalové kŕče a/alebo môže zosilniť srdcové arytmie spojené so súbežným užívaním digitálnych glykozidov alebo niektorých antiarytmických liekov.

Liečba

Ak pri Rasitriu vznikne symptomatická hypotenzia, má sa začať podporná liečba.

Klinicky významná hypotenzia následkom predávkovania amlodipínom vyžaduje aktívnu podporu kardiovaskulárneho systému vrátane častej kontroly funkcie srdca a dýchania, vyvýšenia dolných končatín a sledovania objemu cirkulujúcej tekutiny a diurézy.

Vazokonstrikčná látka môže pomôcť pri obnovení tonusu ciev a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Intravenózne podanie kalciumglukonátu môže byť prospešné pri zvrátení účinkov blokády kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť užitočný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že u zdravých dobrovoľníkov požitie aktívneho uhlia do 2 hodín od podania 10 mg amlodipínu znížilo množstvo absorbovaného amlodipínu.

Keďže amlodipín sa vo veľkej miere viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že dialýza bude prospešná.

V klinickom skúšaní vykonanom u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu (end stage renal disease, ESRD), ktorí boli liečení hemodialýzou, bol klírens aliskirenu dialýzou nízky (<2% perorálneho klírensu). Preto dialýza nie je vhodná na liečbu nadmernej expozície aliskirenu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Látky účinkujúce na systém renín-angiotenzín, inhibítory renínu; ATC kód: C09XA54

Rasitrio kombinuje tri antihypertenzívne liečivá s komplementárnymi mechanizmami zníženia krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: aliskiren patrí do triedy priamych inhibítorov renínu, amlodipín do triedy blokátorov kalciových kanálov a hydrochlórotiazid do triedy tiazidových diuretík. Keď sa kombinujú, spojené účinky inhibície systému renín-angiotenzín, aldosterón, vazodilatácie sprostredkovanej kalciovými kanálmi a vylučovania chloridu sodného spôsobujú väčšie zníženie krvného tlaku ako zodpovedajúce dvojkombinácie.

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

U pacientov s hypertenziou podávanie Rasitria raz denne vyvolalo klinicky významný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami. Väčšie zníženie krvného tlaku pri Rasitriu oproti každej z dvojkombinácií sa pozorovalo každú hodinu vrátane skorých ranných hodín pri 24-hodinovom ambulantnom monitorovaní krvného tlaku.

Rasitrio sa skúšalo v dvojito zaslepenom, randomizovanom, účinným liekom kontrolovanom klinickom skúšaní s 1 181 pacientmi, z ktorých u 773 bola hypertenzia pri zaradení do klinického skúšania klasifikovaná ako stredne ťažká (msSBP 160-180 mmHg) a u 408 ako ťažká (msSBP >180 mmHg). Veľa pacientov bolo obéznych (49 %) a viac ako 14 % celkovej populácie malo diabetes. Počas prvých 4 týždňov dvojito zaslepenej liečby pacienti dostávali trojkombináciu aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), alebo dvojkombinácie aliskiren/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipín 150/5 mg (N=282) a amlodipín/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Po 4 týždňoch sa pacientom zvýšili dávky na ďalšie 4 týždne dvojito zaslepenej liečby aliskirenom/amlodipínom/HCTZ 300/10/25 mg, aliskirenom/HCTZ 300/25 mg, aliskirenom/amlodipínom 300/10 mg a amlodipínom/HCTZ 10/25 mg.

V tomto klinickom skúšaní Rasitrio v dávke 300/10/25 mg spôsobilo štatisticky významné zníženie priemerného krvného tlaku (systolického/diastolického) oproti východiskovým hodnotám o 37,9/20,6 mmHg v porovnaní s 31,4/18,0 mmHg pri kombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 30,8/17,0 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg) u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou. U pacientov s ťažkou hypertenziou (SBP \geq 180 mmHg) bolo zníženie tlaku krvi oproti východiskovým hodnotám pri Rasitriu 49,5/22,5 mmHg v porovnaní s 38,1/17,6 mmHg pri dvojkombinácii aliskiren/amlodipín (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg aliskiren/hydrochlórotiazid (300/25 mg) a 39,9/17,8 mmHg amlodipín/hydrochlórotiazid (10/25 mg). V podskupine 588 pacientov, v ktorej boli málo zastúpení pacienti >65 rokov a veľmi málo zastúpení pacienti vo veku >75 rokov, vyvolala kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid (300/10/25 mg) zníženie priemerného systolického/diastolického krvného tlaku o 39,7/21,1 mmHg oproti východiskovej hodnote v porovnaní s 31,3/18,74 mmHg pri aliskirene/amlodipíne (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg pri aliskirene/hydrochlórotiazide (300/25 mg) a 29,2/16,4 mmHg pri amlodipíne/hydrochlórotiazide (10/25 mg) (podskupinu tvoria pacienti bez chybných meraní, definovaných ako rozdiel medzi hodnotami systolického krvného tlaku (SBP) odčítanými na začiatku a konci skúšania \geq 10 mmHg). Účinok Rasitria sa pozoroval už po jednom týždni od začatia liečby. Antihypertenzívny účinok u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou hypertenziou nezávisel od veku, pohlavia, rasy, indexu telesnej hmotnosti a chorôb súvisiacich s nadmernou hmotnosťou (metabolický syndróm a diabetes mellitus).

S Rasitriom sa spájal významný pokles plazmatickej renínovej aktivity (PRA) (-34 %) oproti východiskovým hodnotám, zatiaľ čo dvojkombinácia amlodipínu s hydrochlórotiazidom zvýšila PRA (+170 %). V súčasnosti nie sú známe klinické dôsledky rozdielov účinku na PRA.

V otvorenom klinickom skúšaní bezpečnosti trvajúcim 28 až 54 týždňov sa ako sekundárny parameter stanovila účinnosť a Rasitrio pri dávke 300/10/25 mg vyvolalo priemerný pokles tlaku krvi (systolického/diastolického) o 37,3/21,8 mmHg počas 28 až 54 týždňov liečby. Účinnosť Rasitria sa udržala počas jedného roka liečby bez známok straty účinku.

V randomizovanom, dvojito zaslepenom klinickom skúšaní kontrolovanom účinným liekom trvajúcim 36 týždňov u starších pacientov, u ktorých sa nedosiahlo zníženie tlaku krvi aliskirenom/HCTZ 300/25 mg (SBP \geq 140 mmHg), sa zaznamenal ďalší klinicky významný pokles krvného tlaku na konci sledovania po 36. týždni u pacientov, ktorí dostávali Rasitrio v dávke 300/10/25 mg (zo zníženia msSBP/msDBP o 15,0/8,6 mmHg v 22. týždni na zníženie o 30,8/14,1 mmHg na konci sledovania po 36. týždni).

Rasitrio sa podávalo viac ako 1 155 pacientom v ukončených klinických skúšaní, vrátane 182 pacientom počas roka alebo dlhšie. Liečba Rasitriom sa dobre znášala pri dávkach do 300 mg/10 mg/25 mg s celkovou incidenciou nežiaducich udalostí podobnou ako pri zodpovedajúcich dvojkombináciách, okrem symptomatickej hypotenzie. Incidencia akýchkoľvek nežiaducich reakcií potenciálne súvisiacich s hypotenziou v krátkodobom kontrolovanom klinickom skúšaní bola pri Rasitriu 4,9 % a pri dvojkombináciách do 3,7 %. U pacientov \geq 65 rokov bola incidencia pri Rasitriu 10,2 % a pri dvojkombináciách do 5,4 %.

Incidenca nežiaducich udalostí nevykazovala súvislosť s pohlavím, vekom (s výnimkou symptomatickej hypotenzie), indexom telesnej hmotnosti, rasou alebo etnickou príslušnosťou. Nežiaduce udalosti boli obvyčajne mierne a prechodné. Veľmi obmedzené údaje o bezpečnosti sú dostupné u pacientov vo veku >75 rokov alebo pacientov so závažnými kardiovaskulárnymi komorbiditami. K ukončeniu liečby v dôsledku klinickej nežiaducej udalosti došlo u 3,6 % pacientov liečených Rasitriom oproti 2,4 % pri aliskirene/amlodipíne, 0,7 % pri aliskirene/hydrochlórotiazide a 2,7 % pri amlodipíne/hydrochlórotiazide.

Aliskiren

Aliskiren je perorálne aktívny, nepeptidový, účinný a selektívny priamy inhibítor humánneho renínu.

Inhibíciou enzýmu renín aliskiren inhibuje RAAS v mieste aktivácie, čím blokuje konverziu angiotenzinogénu na angiotenzín I a znižuje koncentrácie angiotenzínu I a angiotenzínu II. Zatiaľ čo iné lieky, ktoré inhibujú RAAS (ACEI a antagonisty angiotenzínu II [ARB]), spôsobujú kompenzačné zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity (PRA), liečba aliskirenom znižuje PRA u pacientov s hypertenziou približne o 50 až 80 %. Podobný pokles sa zistil pri kombinácii aliskirenu s inými antihypertenzívami. Klinické dôsledky rozdielov v účinku na PRA v súčasnosti nie sú známe.

Hypertenzia

U pacientov s hypertenziou podávanie aliskirenu raz denne v dávke 150 mg a 300 mg vyvolávalo pokles systolického aj diastolického krvného tlaku závislý od dávky, ktorý sa udržal počas celého 24-hodinového intervalu medzi dávkami (zachovávajúc priaznivý účinok zavčas ráno) s priemerným pomerom maxima a minima diastolickej odpovede až do 98 % pri dávke 300 mg. Po 2 týždňoch sa pozorovalo 85 až 90 % maximálneho antihypertenzívneho účinku. Antihypertenzívny účinok pretrvával počas dlhodobej liečby a nezávisel od veku, pohlavia, indexu telesnej hmotnosti a etnickej príslušnosti. Aliskiren sa sledoval u 1 864 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a u 426 pacientov vo veku 75 rokov alebo starších.

Klinické skúšania monoterapie aliskirenom preukázali antihypertenzívne účinky porovnateľné s inými triedami antihypertenzív vrátane ACEI a ARB. V porovnaní s diuretikom (hydrochlórotiazid, HCTZ) aliskiren v dávke 300 mg po 12 týždňoch liečby znížil systolický/diastolický tlak krvi o 17,0/12,3 mmHg oproti 14,4/10,5 mmHg pri HCTZ v dávke 25 mg.

Dostupné sú klinické skúšania kombinovanej liečby, v ktorých sa aliskiren pridával k diuretiku hydrochlórotiazidu, blokátoru kalciových kanálov amlodipínu a betablokátoru atenololu. Znášanlivosť týchto kombinácií bola dobrá. Aliskiren mal aditívny antihypertenzívny účinok, keď sa pridával k hydrochlórotiazidu.

Účinnosť a bezpečnosť liečby založenej na aliskirene sa porovnali s liečbou založenou na ramiprile v klinickom skúšaní noninferiority trvajúcom 9 mesiacov u 901 starších pacientov (≥ 65 rokov) s esenciálnou systolickou hypertenziou. Aliskiren 150 mg alebo 300 mg denne alebo ramipril 5 mg alebo 10 mg denne sa podávali 36 týždňov s možnosťou prídavnej liečby hydrochlórotiazidom (12,5 mg alebo 25 mg) po 12. týždni a amlodipínom (5 mg alebo 10 mg) po 22. týždni. V období 12 týždňov znížila monoterapia aliskirenom systolický/diastolický tlak krvi o 14,0/5,1 mmHg v porovnaní s 11,6/3,6 mmHg pri ramiprile, čo je v súlade s noninferioritou aliskirenu oproti ramiprilu pri zvolených dávkovaniach, pričom rozdiely systolického a diastolického krvného tlaku boli štatisticky významné. Znášanlivosť bola porovnateľná v oboch skupinách liečby, ale kašeľ sa zaznamenal častejšie pri podávaní ramiprilu ako pri podávaní aliskirenu (14,2 % oproti 4,4 %), zatiaľ čo hnačka bola častejšia pri podávaní aliskirenu ako pri podávaní ramiprilu (6,6 % oproti 5,0 %).

V klinickom skúšaní trvajúcom 8 týždňov u 754 geriatrických pacientov s hypertenziou vo veku 65 rokov alebo starších a vo veku 75 rokov alebo starších (30 %) vyvolal aliskiren v dávkach 75 mg, 150 mg a 300 mg štatisticky významne väčšie zníženie krvného tlaku (systolického a diastolického) v porovnaní s placebom. Ďalší antihypertenzívny účinok sa nepozoroval pri 300 mg aliskirenu v porovnaní so 150 mg aliskirenu. Všetky tri dávky dobre znášali starší aj starí pacienti.

Hypotenzia po prvej dávke a účinok na srdcovú frekvenciu sa nepreukázali u pacientov liečených v kontrolovaných klinických skúšaní. Nadmerná hypotenzia sa menej často (0,1 %) pozorovala u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou liečených samotným aliskirenom. Hypotenzia bola tiež menej častá (<1 %) počas kombinovanej liečby inými antihypertenzívami. Po prerušení liečby sa hodnoty krvného tlaku postupne vrátili na východiskové hodnoty v priebehu niekoľkých týždňov, pričom sa nepozoroval „rebound“ účinok na tlak krvi alebo PRA.

V klinickom skúšaní trvajúcom 36 týždňov, do ktorého bolo zaradených 820 pacientov s ischemickou dysfunkciou ľavej komory, sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pridaným k základnej liečbe nezistili zmeny v remodelácii komory, ako sa stanovilo na základe objemu ľavej komory na konci systoly.

Kombinované počty úmrtí z kardiovaskulárnych príčin, hospitalizácií pre zlyhávanie srdca, opakovaných infarktov myokardu, cievnych mozgových príhod a náhlej smrti s resuscitáciou boli podobné v skupinách aliskirenu a placebo. U pacientov, ktorí dostávali aliskiren, bol však v porovnaní so skupinou placebo významne vyšší výskyt hyperkaliémie, hypotenzie a poruchy funkcie obličiek.

Prínos aliskirenu pre kardiovaskulárny systém a/alebo obličky sa vyhodnotil v dvojito slepom, randomizovanom klinickom skúšaní kontrolovanom placebom u 8 606 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickou chorobou obličiek (preukázanou proteinúriou a/alebo GFR <60 ml/min/1,73 m²) s kardiovaskulárnou chorobou alebo bez nej. U väčšiny pacientov bol arteriálny krvný tlak dostatočne znížený pri zaradení do skúšania. Primárny ukazovateľ bol zložený z kardiovaskulárnych a obličkových komplikácií.

V tomto klinickom skúšaní sa 300 mg aliskirenu porovnávalo s placebom, keď sa pridali k štandardnej liečbe, ktorá zahŕňala buď inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín alebo blokátor receptorov angiotenzínu. Skúšanie sa predčasne ukončilo, pretože nebolo pravdepodobné, že pre jeho účastníkov je aliskiren prínosom. Výsledky klinického skúšania ukázali pomer rizika pre primárny ukazovateľ 1,11 v prospech placebo (interval spoľahlivosti 95 %: 1,00, 1,23, 2-stranné p=0,05). Okrem toho sa pri aliskirene v porovnaní s placebom pozorovala zvýšená incidencia nežiaducich udalostí (37,9 % oproti 30,2 %). Zvýšená bola najmä incidencia dysfunkcie obličiek (14,9 % oproti 12,1 %), hyperkaliémie (38,9 % oproti 28,8 %), udalostí súvisiacich s hypotenziou (19,7 % oproti 16,2 %) a ukazovateľov posúdených ako súvisiacich s cievnu mozgovou príhodou (3,4 % oproti 2,6 %). Zvýšenie incidence cievnej mozgovej príhody bolo väčšie u pacientov s insuficienciou obličiek.

Účinky aliskirenu na mortalitu a kardiovaskulárnu morbiditu v súčasnosti nie sú známe.

V súčasnosti nie sú dostupné údaje o dlhodobej účinnosti aliskirenu u pacientov so zlyhávaním srdca (pozri časť 4.4).

Elektrofyziológia srdca

Žiadny účinok na interval QT sa nezaznamenal v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom a účinnou látkou kontrolovanom klinickom skúšaní, v ktorom sa používala štandardná elektrokardiografia a monitorovanie podľa Holtera.

Amlodipín

Zložka amlodipín v Rasitriu inhibuje transmembránový vstup iónov vápnika do hladkého svalstva srdca a ciev. Mechanizmus antihypertenzívneho pôsobenia amlodipínu je podmienený priamym relaxačným účinkom na hladké svalstvo ciev, čo vyvoláva pokles odporu periférnych ciev a krvného tlaku. Experimentálne údaje naznačujú, že amlodipín sa viaže na dihydropyridínové aj na nedihydropyridínové väzbové miesta.

Kontraktilné procesy srdcového svalstva a hladkého svalstva ciev závisia od pohybu extracelulárnych iónov vápnika do týchto buniek cez špecifické iónové kanály.

Po podaní terapeutických dávok pacientom s hypertenziou amlodipín vyvoláva vazodilatáciu, čo vedie k poklesu krvného tlaku u ležiaceho aj stojaceho pacienta. Tento pokles nesprevádza pri chronickom podávaní významná zmena srdcovej frekvencie, ani plazmatických koncentrácií katecholamínov.

Plazmatické koncentrácie korelujú s účinkom u mladých aj starších pacientov.

U pacientov s hypertenziou s normálnou funkciou obličiek terapeutické dávky amlodipínu vyvolali zníženie odporu obličkových ciev a zvýšenie glomerulárnej filtrácie a efektívneho prietoku plazmy obličkami, a to bez zmeny filtrovanej frakcie alebo proteinúrie.

Tak ako pri iných blokátoroch kalciových kanálov, hemodynamické merania srdcovej funkcie v pokoji a pri telesnej námahe (alebo chôdzi) u pacientov s normálnou ventrikulárnou funkciou, ktorí sa liečili amlodipínom, spravidla ukázali malé zvýšenie srdcového indexu bez významného ovplyvnenia dP/dt alebo koncového diastolického tlaku alebo koncového objemu v ľavej komore. V štúdiách hemodynamiky sa podávanie amlodipínu v rozmedzí terapeutických dávok intaktným zvieratám a ľuďom nespájalo s negatívnym inotropným účinkom, a to ani vtedy, keď sa ľuďom súčasne podávali betablokátory.

Amlodipín nemení funkciu sinoátriového uzla ani átrioventrikulárne vedenie u intaktných zvierat alebo ľudí. V klinických skúšaníach, v ktorých sa podával amlodipín v kombinácii s betablokátormi pacientom buď s hypertenziou, alebo s angina pectoris, sa nepozorovali nežiaduce účinky na elektrokardiografické parametre.

Amlodipín preukázal priaznivé klinické účinky u pacientov s chronickou stabilnou angina pectoris, vazospastickou angínou a angiograficky dokumentovanou koronárnou chorobou srdca.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Blokátory kalciových kanálov vrátane amlodipínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortalitu.

Použitie u pacientov s hypertenziou

Randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie morbidity a mortality s názvom Klinické skúšanie prevencie infarktu myokardu liečbou znižujúcou krvný tlak a lipidy (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial, ALLHAT) sa uskutočnilo na porovnanie novších spôsobov liečby: amlodipín 2,5-10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinopril 10-40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liečby prvej línie oproti liečbe tiazidovým diuretikom chlórthalidónom 12,5-25 mg/deň pri ľahkej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných a sledovaných v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor pre koronárnu chorobu srdca vrátane infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti (>6 mesiacov pred zaradením klinického skúšania) alebo dokumentovaného iného aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (celkovo 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu <35 mg/dl alebo <0,906 mmol/l (11,6 %), hypertrofiie ľavej komory diagnostikovanej pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenia cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny parameter sa skladal z fatálnej koronárnej choroby srdca alebo nefatálneho infarktu myokardu. Primárny parameter sa významne nelíšil medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: pomer rizika (RR) 0,98, 95 % IS (0,90-1,07), $p=0,65$. Medzi sekundárnymi parametrami bola incidencia srdcového zlyhávanía (súčasť zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho parametra) významne vyššia v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlórthalidónu (10,2 % oproti 7,7 %, RR 1,38, 95 % IS [1,25-1,52], $p<0,001$). V úmrtiach z akejkoľvek príčiny však nebol významný rozdiel medzi liečbou založenou na amlodipíne a chlórthalidóne: RR 0,96, 95 % IS [0,89-1,02], $p=0,20$.

Hydrochlórotiazid

Miesto účinku tiazidových diuretik je predovšetkým v obličkovom distálnom stočenom tubule. Preukázalo sa, že v kôre obličiek je receptor s vysokou afinitou, ktorý je primárnym väzbovým miestom účinku tiazidového diuretika a inhibície transportu NaCl v distálnom stočenom tubule. Mechanizmus účinku tiazidov je založený na inhibícii symportéra Na⁺Cl⁻ kompetíciou o miesto Cl⁻, čím sa ovplyvňujú mechanizmy reabsorpcie elektrolytov: priamo zvyšovaním vylučovania sodíka a chloridu približne v rovnakom rozsahu, a nepriamo týmto diuretickým pôsobením, ktorým sa znižuje objem plazmy s následným zvýšením plazmatickej reninovej aktivity, sekrécie aldosterónu a straty draslíka močom, a znížením draslíka v sére.

Deti a dospelí

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Rasitrio vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre esenciálnu hypertenziu (pre informácie o použití u detí a dospelých, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kombinácia aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Po perorálnom podaní tablety s fixnou kombináciou aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu sa maximálne koncentrácie aliskirenu dosiahli počas 1-2 hodín, amlodipínu počas 8 hodín a hydrochlórotiazidu počas 2-3 hodín. Rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu, amlodipínu a hydrochlórotiazidu po podaní tablety s fixnou kombináciou sú podobné ako keď sa podajú v osobitných liekových formách.

Výsledky štúdie sledujúcej účinkov jedla, v ktorej sa použilo štandardné jedlo s vysokým obsahom tuku a tableta s fixnou kombináciou 300/10/25 mg, ukázali, že jedlo znížilo rýchlosť a rozsah absorpcie aliskirenu z tablety s fixnou kombináciou v podobnej miere ako pri monoterapii aliskirenom. Jedlo nemalo účinok na farmakokinetiku amlodipínu alebo hydrochlórotiazidu v tablete s fixnou kombináciou.

Aliskiren

Absorpcia

Po perorálnej absorpcii sa maximálne plazmatické koncentrácie aliskirenu dosiahnu po 1-3 hodinách. Absolútna biologická dostupnosť aliskirenu predstavuje približne 2-3 %. Jedlá s vysokým obsahom tuku znižujú C_{max} o 85 % a AUC_{0-72} o 70 %. V rovnovážnom stave znižujú jedlá s nízkym obsahom tuku u pacientov s hypertenziou C_{max} o 76 % a AUC_{0-72} o 67 %. Rovnovážne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v priebehu 5-7 dní pri podávaní raz denne a rovnovážne koncentrácie sú približne 2-krát vyššie ako po začiatku dávky.

Distribúcia

Po intravenóznom podaní je priemerný distribučný objem v rovnovážnom stave približne 135 litrov, čo naznačuje, že aliskiren sa distribuuje extenzívne do extravaskulárneho priestoru. Väzba aliskirenu na bielkoviny plazmy je stredne silná (47-51 %) a nezávisí od koncentrácie.

Biotransformácia a eliminácia

Stredný polčas je asi 40 hodín (rozmedzie 34-41 hodín). Aliskiren sa eliminuje prevažne v nezmenenej forme stolicou (78 %). Približne 1,4 % celkovej perorálnej dávky sa metabolizuje. Enzým zodpovedný za tento metabolizmus je CYP3A4. Po perorálnom podaní sa približne 0,6 % dávky nájde v moči. Po intravenóznom podaní je priemerný plazmatický klírens približne 9 l/h.

Linearita

Expozícia aliskirenu sa zvyšovala viac, ako bolo úmerné zvyšovaniu dávky. Po podaní jednorazovej dávky v rozmedzí dávok 75 až 600 mg spôsobilo 2-násobné zvýšenie dávky ~2,3-násobné zvýšenie AUC a 2,6-násobné zvýšenie C_{max} . Nelinearita môže byť výraznejšia v rovnovážnom stave. Mechanizmus zodpovedný za odchýlku od linearity sa neidentifikoval. Možný mechanizmus je saturácia transportérov v mieste absorpcie alebo v dráhe hepatobiliárneho klirensu.

Deti a dospievajúci

V štúdií farmakokinetiky pri liečbe aliskirenom u 39 pediatrických pacientov s hypertenziou (vo veku 6-17 rokov), ktorí dostávali denné dávky aliskirenu 2 mg/kg alebo 6 mg/kg podávané ako granuly (3,125 mg/tableta), boli farmakokinetické parametre podobné ako u dospelých. Dostupné údaje nenaznačujú významný účinok veku, telesnej hmotnosti alebo pohlavia na systémovú expozíciu aliskirenu (pozri časť 4.2).

Amlodipín

Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok samotného amlodipínu sa jeho maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 6-12 hodín. Absolútna biologická dostupnosť sa odhadla medzi 64 % a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená požitím jedla.

Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. V štúdiách s amlodipínom *in vitro* sa ukázalo, že u pacientov s hypertenziou sa približne 97,5 % cirkulujúceho liečiva viaže na bielkoviny plazmy.

Biotransformácia a eliminácia

Amlodipín sa extenzívne (približne 90 %) metabolizuje v pečeni na neaktívne metabolity, pričom 10 % pôvodnej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

Eliminácia amlodipínu z plazmy je bifázická s terminálnym polčasom eliminácie približne 30 až 50 hodín. Rovnovážne koncentrácie v plazme sa dosiahnu pri kontinuálnom podávaní za 7-8 dní.

Linearita

Amlodipín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok 5 mg a 10 mg.

Hydrochlórotiazid

Absorpcia

Absorpcia hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je rýchla (T_{max} asi 2 hod).

Účinok jedla na absorpciu hydrochlórotiazidu má, pokiaľ vôbec, malý klinický význam. Absolútna biologická dostupnosť hydrochlórotiazidu po perorálnom podaní je 70%.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 4-8 l/kg. Cirkulujúci hydrochlórotiazid sa viaže na sérové bielkoviny (40-70 %), najmä sérový albumín. Hydrochlórotiazid sa tiež akumuluje v erytrocytoch približne 3-násobne oproti koncentrácii v plazme.

Biotransformácia a eliminácia

Hydrochlórotiazid sa eliminuje prevažne ako nezmenená zlúčenina. Hydrochlórotiazid sa eliminuje z plazmy s polčasom v priemere 6 až 15 hodín v terminálnej fáze eliminácie. Kinetika hydrochlórotiazidu sa nemení po opakovanom podávaní a pri podávaní raz denne je akumulácia minimálna. Viac ako 95% absorbovanej dávky sa vylúči močom ako nezmenená zlúčenina. Obličkový klírens sa skladá z pasívnej filtrácie a aktívnej sekrécie do renálneho tubulu.

Linearita

Zvýšenie priemernej AUC je v terapeutickom rozmedzí lineárne a úmerné dávke.

Špeciálne populácie

Rasitrio je účinné ako antihypertenzívna liečba podávaná raz denne u dospelých pacientov bez ohľadu na ich pohlavie, vek, index telesnej hmotnosti a etnickú príslušnosť.

Porucha funkcie obličiek

Pre hydrochlórotiazidovú zložku je Rasitrio kontraindikované u pacientov s anúriou alebo so závažným poškodením funkcie obličiek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3). Nie je potrebná úprava začiatočnej dávky u pacientov s ľahkým až stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 4.2).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s rôznym stupňom insuficiencie obličiek. Relatívna AUC a C_{\max} aliskirenu u osôb s poruchou funkcie obličiek boli v rozmedzí 0,8- až 2-násobku koncentrácií u zdravých osôb po podaní jednorazovej dávky a v rovnovážnom stave. Tieto pozorované zmeny však nekorelovali so závažnosťou poruchy funkcie obličiek. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatočného dávkovania aliskirenu (pozri časti 4.2 a 4.4). Použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (glomerulárna filtrácia (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Súbežné použitie aliskirenu s ARB alebo ACEI je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu sa hodnotila u pacientov s chorobou obličiek v terminálnom štádiu, ktorí boli liečení hemodialýzou. Podanie jednorazovej perorálnej dávky 300 mg aliskirenu sa spájalo s veľmi malými zmenami farmakokinetiky aliskirenu (zmena C_{\max} o menej ako 1,2-násobok; zväčšenie AUC do 1,6-násobku) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými osobami. Načasovanie hemodialýzy významne nezmenilo farmakokinetiku aliskirenu u pacientov s ESRD. Preto sa nevyžaduje úprava dávky u týchto pacientov, ak sa podanie aliskirenu pacientom s ESRD ktorí sú liečení hemodialýzou, považuje za potrebné. Avšak použitie aliskirenu sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Farmakokinetiku amlodipínu zhoršenie funkcie obličiek významne neovplyvňuje.

Ako možno očakávať pri látke, ktorá sa takmer výlučne eliminuje obličkami, funkcia obličiek má výrazný vplyv na kinetiku hydrochlórotiazidu. Pri poruche funkcie obličiek sú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie a hodnoty AUC hydrochlórotiazidu zvýšené a rýchlosť vylučovania močom je znížená. U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC hydrochlórotiazidu na 3-násobok. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozorovalo zvýšenie AUC na 8-násobok.

Porucha funkcie pečene

Rasitrio kontraindikované u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Farmakokinetika aliskirenu nebola významne ovplyvnená u pacientov s ľahkou až ťažkou poruchou funkcie pečene. Vzhľadom na to sa nevyžaduje úprava začiatočnej dávky aliskirenu u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

K dispozícii sú veľmi obmedzené údaje týkajúce sa podávania amlodipínu u pacientov s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC približne o 40-60 %. U pacientov s chorobou pečene je preto potrebné postupovať opatrne.

Geriatrickí pacienti

Nie sú dostupné údaje o systémovej expozícii po podaní Rasitria geriatrickým pacientom. Po podaní samotného aliskirenu je AUC u geriatrických pacientov (>65 rokov) o 50 % vyššia ako u mladých osôb. Čas do dosiahnutia maximálnych plazmatických koncentrácií amlodipínu je podobný u starších a mladých osôb. Klírens amlodipínu sa u geriatrických pacientov znižuje, v dôsledku čoho sa zvyšuje AUC a polčas eliminácie. Preto sa má pri podávaní Rasitria postupovať zvlášť opatrne u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov a mimoriadne opatrne u pacientov vo veku 75 alebo viac rokov (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Obmedzené údaje naznačujú, že systémový klírens hydrochlórotiazidu je znížený u zdravých starších osôb aj u starších osôb s hypertenziou v porovnaní s mladými zdravými dobrovoľníkmi. Nie sú dostupné špecifické údaje o účinku hydrochlórotiazidu u starších pacientov.

Deti a dospievajúci (vo veku menej ako 18 rokov)

Farmakokinetika Rasitria sa neskúmala. Štúdia populačnej farmakokinetiky sa vykonala u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktoré dostávali 1,25 až 20 mg amlodipínu podávaného buď raz, alebo dvakrát denne. U 6- až 12-ročných detí a u 13- až 17-ročných dospievajúcich bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 a 27,4 l/h u chlapcov a 16,4 a 21,3 l/h u dievčat. Medzi jednotlivcami sa pozorovala veľká variabilita expozície. Údaje zaznamenané u detí mladších ako 6-ročných sú obmedzené.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín

Pre samotné Rasitrio sa nevykonali neklinické toxikologické štúdie, pretože tieto štúdie sa vykonali pre jednotlivé zložky.

Profily toxicity kombinácie aliskiren/hydrochlórotiazid a aliskiren/amlodipín boli dobre popísané v predklinických štúdiách. Obe kombinácie všeobecne dobre znášali potkany. Zistenia zo štúdií toxicity pri perorálnom podávaní trvajúcim 2 a 13 týždňov boli v súlade so zisteniami pre jednotlivé zložky.

Aliskiren

Karcinogénny potenciál sa hodnotil v štúdiu na potkanoch trvajúcej 2 roky a v štúdiu na transgénných myšiach trvajúcej 6 mesiacov. Karcinogénny potenciál sa nezistil. Jeden adenóm na hrubom čreve a jeden adenokarcinóm na slepom čreve zaznamenané u potkanov pri dávke 1500 mg/kg/deň neboli štatisticky významné. Hoci aliskiren má známy imáčny potenciál, hranice bezpečnosti zistené u ľudí pri dávke 300 mg počas štúdie so zdravými dobrovoľníkmi sa považovali za dostatočné pri 9- až 11-násobku koncentrácií v stolici alebo 6-násobku koncentrácií v sliznici v porovnaní s 250 mg/kg/deň v štúdiu karcinogenity na potkanoch.

Aliskiren nemal žiadny mutagénny potenciál v štúdiách mutagenity *in vitro* a *in vivo*. Hodnotenie zahŕňalo stanovenia *in vitro* na bakteriálnych bunkách a bunkách cicavcov a stanovenia *in vivo* na potkanoch.

Štúdie reprodukčnej toxicity s aliskirenom nepreukázali embryofetálnu toxicitu alebo teratogenitu pri dávkach do 600 mg/kg/deň u potkanov alebo 100 mg/kg/deň u králikov. Fertilita, prenatalný vývin a postnatalný vývin neboli ovplyvnené u potkanov pri dávkach do 250 mg/kg/deň. Dávky u potkanov a králikov viedli k systémovej expozícii, ktorá bola u potkanov 1- až 4-krát vyššia a u králikov 5-krát vyššia, než je maximálna odporúčaná dávka u ľudí (300 mg).

Štúdie farmakologickej bezpečnosti neukázali žiadne nežiaduce účinky na funkciu centrálnaj nervovej, dýchacej alebo kardiovaskulárnej sústavy. Nálezy v štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní u zvierat sú v súlade so známym potenciálom pre miestne dráždenie alebo očakávanými farmakologickými účinkami aliskirenu.

Amlodipín

Údaje o bezpečnosti amlodipínu sú overené klinicky aj neklinicky.

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie u potkanov a myší preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poškodenie fertility

Nebol zaznamenaný žiaden účinok na fertilitu potkanov, ktoré boli liečené amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu). V inej štúdií s potkanmi, v ktorej boli samce potkanov liečené 30 dní amlodipínumbesilátom v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, ako aj zníženie hustoty spermíí a počtu zreých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave počas dvoch rokov v koncentráciách vypočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom či už na gémovej alebo chromozomálnej úrovni.

*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg

Hydrochlórotiazid

K predklinickým hodnoteniam, o ktoré sa opiera podávanie hydrochlórotiazidu u ľudí, patrili stanovenia genotoxicity *in vitro* a štúdie reprodukčnej toxicity a karcinogenity u hlodavcov. Dostupné sú rozsiahle klinické údaje o hydrochlórotiazide, ktoré sú spomenuté v príslušných častiach.

Hydrochlórotiazid nemal nežiaduce účinky na fertilitu myši a potkanov oboch pohlaví v štúdiách, v ktorých sa týmto zvieracím druhom v strave podávali dávky do 100 a 4 mg/kg/deň pred párením a počas gravidity. Tieto dávky hydrochlórotiazidu predstavujú u myši 19-násobok a u potkanov 1,5-násobok maximálnej odporúčanej dávky u ľudí uvádzanej v mg/m². (Výpočty predpokladajú perorálnu dávku 25 mg/deň a pacienta s hmotnosťou 60 kg.)

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Krospovidón

Povidón

Magnéziumstearát

Bezvodý koloidný oxid kremičitý

Obal tablety

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Makrogol

Mastenec

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
2 roky

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
18 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Kalendárové blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56, 98 tabliet

Blistre PVC/polychlórtrifluóretylén (PCTFE) – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 30, 90 tabliet

Balenie s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce 56x1 tabletu
Spoločné balenia s jednotlivými dávkami (perforovaný blister s jednotlivými dávkami) obsahujúce
98x1 tabletu (2 balenia po 49x1)

Kalendárové blistre PA/Alu/PVC – Alu:
Jednotlivé balenie obsahujúce 14, 28, 56 tabliet
Spoločné balenia obsahujúce 98 tabliet (2 balenia po 49)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/049-060

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2011

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku v súlade s požiadavkami stanovenými v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom pláne riadenia rizík predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný plán riadenia rizík je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) sa zhoduje s dátumom aktualizácie plánu riadenia rizík (RMP), môžu sa predložiť súčasne.

• **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku predloží záverečnú správu o štúdiu ALTITUDE, vrátane 1-ročnej fázy extenzie sledujúcej bezpečnosť, ktorá bude obsahovať výsledky fázy aktívnej liečby, vzťahujúce sa na tieto dva rôzne dátumy ukončenia zberu údajov.	31. október 2013

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/001	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/009	14 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/002	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/010	28 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/003	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/004	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/011	56 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/007	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/730/005	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/006	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tabliet) - BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/012	98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/008	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÉHO BALENIA PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tablet) - S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tablet.
Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49x1) tablet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/012

98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)

EU/1/11/730/008

98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

Rasitrio 150 mg/5 mg/125 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

(KALENDÁROVÉ) BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/013	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/021	14 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/014	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/022	28 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/015	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/016	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/023	56 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/019	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/730/017	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/018	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tabliet) - BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/024	98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/020	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÉHO BALENIA PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tablet) - S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tablet.
Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49x1) tablet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/024

98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)

EU/1/11/730/020

98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/5 mg/125 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

(KALENDÁROVÉ) BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/025	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/033	14 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/026	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/034	28 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/027	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/028	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/035	56 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/031	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/730/029	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/030	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tabliet) - BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/036	98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/032	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÉHO BALENIA PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tablet) - S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 5 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49x1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/0/00/000/000
EU/0/00/000/000

98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

(KALENDÁROVÉ) BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/037	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/045	14 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/038	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/046	28 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/039	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/040	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/047	56 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/043	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/730/041	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/042	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tabliet) - BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/048	98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/044	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÉHO BALENIA PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tablet) - S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tablet.
Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49x1) tablet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/048

98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)

EU/1/11/730/044

98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/10 mg/1,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

(KALENDÁROVÉ) BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**ŠKATUĽA JEDNOTLIVÉHO BALENIA/ŠKATUĽA S JEDNOTLIVÝMI DÁVKAMI
(perforované blistre s jednotlivými dávkami)**

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

14 tabliet
28 tabliet
30 tabliet
56 tabliet
90 tabliet
98 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/049	14 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/057	14 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/050	28 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/058	28 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/051	30 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/052	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/059	56 tabliet (PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/055	56 tabliet (PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)
EU/1/11/730/053	90 tabliet (PVC/PCTFE blistre)
EU/1/11/730/054	98 tabliet (PVC/PCTFE blistre)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PRECHODNÉHO BALENIA V SPOLOČNOM BALENÍ PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tabliet) - BEZ BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety

Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49 tabliet.
Súčasť spoločného balenia tvoreného 2 baleniami, z ktorých každé obsahuje 49x1 tabletu.

Samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/060	98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)
EU/1/11/730/056	98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA SPOLOČNÉHO BALENIA PO 98 (2 balenia po 49 filmom obalených tablet) - S BLUE BOX

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. LIEČIVÁ

Každá tableta obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát aliskirenu), 10 mg amlodipínu (ako amlodipíniumbesilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49) tabliet.
Spoločné balenie obsahujúce 98 (2 balenia po 49x1) tabliet.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na vnútorné použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/730/060

98 tabliet (2x49, PA/Alu/PVC blistre)

EU/1/11/730/056

98 tabliet (2x49x1, PVC/PCTFE blistre s jednotlivými dávkami)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAJLOVOM PÍSME

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

(KALENDÁROVÉ) BLISTRE (PVC/PCTFE ALEBO PA/Alu/PVC)

1. NÁZOV LIEKU

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Pondelok
Utorok
Streda
Štvrtok
Piatok
Sobota
Nedeľa

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE PO UŽIVATEĽOV

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio
3. Ako užívať Rasitrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasitrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa

Čo je Rasitrio

Rasitrio obsahuje tri liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid. Všetky tieto liečivá pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- Aliskiren je látka, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Hydrochlórotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlórotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasitrio

Rasitrio sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už majú krvný tlak znížený aliskirenom, amlodipínom a hydrochlórotiazidom, užívanými v rovnakom čase ako samostatné lieky. Pre týchto pacientov preto môže byť prínosom užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri liečivá.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio

Neužívajte Rasitrio

- ak ste alergický na aliskiren, na amlodipín, na iné liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov), na hydrochlórotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Rasitrio a poraďte sa so svojim lekárom.
 - ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren,
 - dedičný angioedém,
 - angioedém bez známej príčiny.
 - ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Rasitria aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
 - ak máte závažnú chorobu pečene.
 - ak máte závažnú chorobu obličiek.
 - ak nemôžete tvoriť moč (anúria).
 - ak máte hladinu draslíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
 - ak máte hladinu sodíka v krvi príliš nízku.
 - ak máte hladinu vápnika v krvi príliš vysokú.
 - ak máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
 - ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
 - itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií),
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
 - ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - ak máte veľmi nízky krvný tlak.
 - ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca.
 - ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty).
 - ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte.

Ak sa u vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Rasitrio:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie tvorby moču).
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasitrio a spojte sa so svojim lekárom.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo vám transplantovali obličku, alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Rasitrio pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poruchu funkcie pečene).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte chorobu nazývanú lupus erythematosus (označovanú aj „lupus“ alebo „SLE“).

- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte 65 alebo viac rokov (pozri časť Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší) uvedenú nižšie).
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo svalové kŕče, slabosť, nízky tlak krvi, znížené vylučovanie moču, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlórotiazidu (ktorý sa nachádza v Rasitriu).
- ak sa u vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa vám zhorší zrak alebo pocítite bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Rasitria. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Deti a dospelávajúci

Použitie Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Starší ľudia

Upozornite svojho lekára, ak ste vo veku 65 rokov alebo starší, pretože môžete byť náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom (pozri vedľajšie účinky v časti 4). Lekár starostlivo zváži, či je Rasitrio pre vás vhodné. Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, lekár možno bude chcieť častejšie kontrolovať váš krvný tlak.

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasitrio

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojím lekárom, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii a tiež pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde).
- itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií).
- chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi, ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
- lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií.
- amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu.
- atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
- rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií.
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady.
- lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov).
- diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom.
- ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií.
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
- niektoré preháňadlá.
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
- digoxín alebo iné digitálisové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
- vitamín D a soli vápnika.
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- lieky na úpravu srdcového rytmu.
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
- lieky na liečbu zápalu kĺbov.
- lieky používané na liečbu vredov a zápalu pažeráka (napríklad karbenoxolón).
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
- amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol, amfotericín alebo penicilín G.

Rasitrio a jedlo a nápoje

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Keďže Rasitrio obsahuje hydrochlórotiazid, ak pijete alkohol počas liečby týmto liekom, môžete pociťovať silnejšie závraty pri vstávaní, najmä pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasitrio). Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasitrio predtým, ako otehotniete, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasitria. Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasitrio sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, nevedzte vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Rasitrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Ak užijete viac Rasitria, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasitria, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasitrio

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ vám to neodporučí váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky choroby. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené pri Rasitriu sú:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- závraty
- nízky krvný tlak
- opuch rúk, členkov a chodidiel (periférny edém).

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky na začiatku liečby, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasitriom. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší sú náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom. V klinických skúšaníach sa nízky tlak krvi vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Rasitrio, ako u pacientov užívajúcich len dvojkombináciu aliskirenu/amlodipínu, aliskirenu/hydrochlórotiazidu alebo amlodipínu/hydrochlórotiazidu (pozri časť 2).

Pri liekoch obsahujúcich samotný aliskiren, amlodipín alebo hydrochlórotiazid boli hlásené nasledujúce, možno závažné vedľajšie účinky

Aliskiren

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné (častosť nie je známa):

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:

- Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, závraty.
- Nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (prejav poruchy funkcie pečene).

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi
- búšenie srdca
- kašeľ
- svrbenie, svrbiace vyrážky (žihľavka)
- zvýšenie pečeňových enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém).

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, sa zaznamenali:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- ospalosť
- závraty
- bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- opuch členkov
- opuch
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tikotu vášho srdca).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- nízky krvný tlak
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach

- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- svrbenie; vyrážky
- vyrážky po celom tele
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a neschopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- kašeľ
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- porucha funkcie pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so zožltnutím kože a očí, alebo tmavo sfarbeným močom
- abnormálne testy funkcie pečene
- angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, alebo opuch tváre, rúk a chodidiel, očí, pier a/alebo jazyka)
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach; suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože; vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Hydrochlórotiazid

U pacientov, ktorí užívali samotný hydrochlórotiazid, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých častosť však nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka.

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasitria.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rasitrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte tablety Rasitrio v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou a svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasitrio obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg obsahuje 150 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krosповidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasitrio a obsah balenia

- Filmom obalené tablety Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg sú svetlofialové oválne tablety s vyrazeným označením „YIY“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet v kalendárových blistroch.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) v kalendárových blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet v blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 56x1 tabletu v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 69

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio
3. Ako užívať Rasitrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasitrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa

Čo je Rasitrio

Rasitrio obsahuje tri liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid. Všetky tieto liečivá pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- Aliskiren je látka, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Hydrochlórotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlórotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasitrio

Rasitrio sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už majú krvný tlak znížený aliskirenom, amlodipínom a hydrochlórotiazidom, užívanými v rovnakom čase ako samostatné lieky. Pre týchto pacientov preto môže byť prínosom užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri liečivá.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio

Neužívajte Rasitrio

- ak ste alergický na aliskiren, na amlodipín, na iné liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov), na hydrochlórotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Rasitrio a poraďte sa so svojim lekárom.
 - ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren,
 - dedičný angioedém,
 - angioedém bez známej príčiny.
 - ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Rasitria aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
 - ak máte závažnú chorobu pečene.
 - ak máte závažnú chorobu obličiek.
 - ak nemôžete tvoriť moč (anúria).
 - ak máte hladinu draslíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
 - ak máte hladinu sodíka v krvi príliš nízku.
 - ak máte hladinu vápnika v krvi príliš vysokú.
 - ak máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
 - ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
 - itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií),
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
 - ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - ak máte veľmi nízky krvný tlak.
 - ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca.
 - ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty).
 - ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte.

Ak sa u vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Rasitrio:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie tvorby moču).
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasitrio a spojte sa so svojim lekárom.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo vám transplantovali obličku, alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväži, či je Rasitrio pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poruchu funkcie pečene).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte chorobu nazývanú lupus erythematosus (označovanú aj „lupus“ alebo „SLE“).

- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte 65 alebo viac rokov (pozri časť Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší) uvedenú nižšie).
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo svalové kŕče, slabosť, nízky tlak krvi, znížené vylučovanie moču, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlórotiazidu (ktorý sa nachádza v Rasitriu).
- ak sa u vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa vám zhorší zrak alebo pocítite bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Rasitria. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Deti a dospelávajúci

Použitie Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Starší ľudia

Upozornite svojho lekára, ak ste vo veku 65 rokov alebo starší, pretože môžete byť náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom (pozri vedľajšie účinky v časti 4). Lekár starostlivo zváži, či je Rasitrio pre vás vhodné. Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, lekár možno bude chcieť častejšie kontrolovať váš krvný tlak.

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasitrio

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojím lekárom, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii a tiež pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitíde).
- itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií).
- chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi, ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
- lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií.
- amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu.
- atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
- rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií.
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady.
- lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov).
- diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom.
- ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií.
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
- niektoré preháňadlá.
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
- digoxín alebo iné digitálisové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
- vitamín D a soli vápnika.
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- lieky na úpravu srdcového rytmu.
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
- lieky na liečbu zápalu kĺbov.
- lieky používané na liečbu vredov a zápalu pažeráka (napríklad karbenoxolón).
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
- amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol, amfotericín alebo penicilín G.

Rasitrio a jedlo a nápoje

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Keďže Rasitrio obsahuje hydrochlórotiazid, ak pijete alkohol počas liečby týmto liekom, môžete pociťovať silnejšie závraty pri vstávaní, najmä pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasitrio). Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasitrio predtým, ako otehotniete, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasitria. Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasitrio sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, neved'te vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Rasitrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Ak užijete viac Rasitria, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasitria, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasitrio

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ vám to neodporučí váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky choroby. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené pri Rasitriu sú:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- závraty
- nízky krvný tlak
- opuch rúk, členkov a chodidiel (periférny edém).

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky na začiatku liečby, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasitriom. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší sú náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom. V klinických skúšaníach sa nízky tlak krvi vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Rasitrio, ako u pacientov užívajúcich len dvojkombináciu aliskirenu/amlodipínu, aliskirenu/hydrochlórotiazidu alebo amlodipínu/hydrochlórotiazidu (pozri časť 2).

Pri liekoch obsahujúcich samotný aliskiren, amlodipín alebo hydrochlórotiazid boli hlásené nasledujúce, možno závažné vedľajšie účinky

Aliskiren

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné (častosť nie je známa):

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:

- Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, závraty.
- Nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (prejav poruchy funkcie pečene).

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi
- búšenie srdca
- kašeľ
- svrbenie, svrbiace vyrážky (žihľavka)
- zvýšenie pečeňových enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém).

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, sa zaznamenali:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- ospalosť
- závraty
- bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- opuch členkov
- opuch
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tikotu vášho srdca).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- nízky krvný tlak
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach

- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- svrbenie; vyrážky
- vyrážky po celom tele
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a ne schopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- kašeľ
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- porucha funkcie pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so zožltnutím kože a očí, alebo tmavo sfarbeným močom
- abnormálne testy funkcie pečene
- angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, alebo opuch tváre, rúk a chodidiel, očí, pier a/alebo jazyka)
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach; suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože; vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Hydrochlórotiazid

U pacientov, ktorí užívali samotný hydrochlórotiazid, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých častosť však nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka.

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasitria.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rasitrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte tablety Rasitrio v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasitrio obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krosповidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasitrio a obsah balenia

- Filmom obalené tablety Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg sú svetloružové oválne tablety s vyrazeným označením „LIL“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet v kalendárových blistroch.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) v kalendárových blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet v blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 56x1 tabletu v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 69

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio
3. Ako užívať Rasitrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasitrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa

Čo je Rasitrio

Rasitrio obsahuje tri liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid. Všetky tieto liečivá pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- Aliskiren je látka, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Hydrochlórotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlórotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasitrio

Rasitrio sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už majú krvný tlak znížený aliskirenom, amlodipínom a hydrochlórotiazidom, užívanými v rovnakom čase ako samostatné lieky. Pre týchto pacientov preto môže byť prínosom užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri liečivá.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio

Neužívajte Rasitrio

- ak ste alergický na aliskiren, na amlodipín, na iné liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov), na hydrochlórotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Rasitrio a poraďte sa so svojim lekárom.
 - ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren,
 - dedičný angioedém,
 - angioedém bez známej príčiny.
 - ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Rasitria aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
 - ak máte závažnú chorobu pečene.
 - ak máte závažnú chorobu obličiek.
 - ak nemôžete tvoriť moč (anúria).
 - ak máte hladinu draslíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
 - ak máte hladinu sodíka v krvi príliš nízku.
 - ak máte hladinu vápnika v krvi príliš vysokú.
 - ak máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
 - ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
 - itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií),
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
 - ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - ak máte veľmi nízky krvný tlak.
 - ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca.
 - ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty).
 - ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Rasitrio:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie tvorby moču).
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasitrio a spojte sa so svojim lekárom.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo vám transplantovali obličku, alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Rasitrio pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poruchu funkcie pečene).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte chorobu nazývanú lupus erythematosus (označovanú aj „lupus“ alebo „SLE“).

- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte 65 alebo viac rokov (pozri časť Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší) uvedenú nižšie).
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo svalové kŕče, slabosť, nízky tlak krvi, znížené vylučovanie moču, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlórotiazidu (ktorý sa nachádza v Rasitriu).
- ak sa u vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa vám zhorší zrak alebo pocítite bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Rasitria. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Deti a dospelávajúci

Použitie Rasitria u detí a dospelávajúcích vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Starší ľudia

Upozornite svojho lekára, ak ste vo veku 65 rokov alebo starší, pretože môžete byť náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom (pozri vedľajšie účinky v časti 4). Lekár starostlivo zváži, či je Rasitrio pre vás vhodné. Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, lekár možno bude chcieť častejšie kontrolovať váš krvný tlak.

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasitrio

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojím lekárom, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii a tiež pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde).
- itrakonazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií).
- chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi, ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
- lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
- lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
- lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravdivý tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
- ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
- verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
- klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií.
- amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu.
- atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
- rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií.
- ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady.
- lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov).
- diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom.
- ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií.
- lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
- niektoré preháňadlá.
- lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
- digoxín alebo iné digitálisové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
- vitamín D a soli vápnika.
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- lieky na úpravu srdcového rytmu.
- lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
- lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátory a diazoxid.
- steroidy.
- cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
- lieky na liečbu zápalu kĺbov.
- lieky používané na liečbu vredov a zápalu pažeráka (napríklad karbenoxolón).
- svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
- amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
- anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
- cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
- alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
- jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol, amfotericín alebo penicilín G.

Rasitrio a jedlo a nápoje

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Keďže Rasitrio obsahuje hydrochlórotiazid, ak pijete alkohol počas liečby týmto liekom, môžete pociťovať silnejšie závraty pri vstávaní, najmä pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasitrio). Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasitrio predtým, ako otehotniete, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasitria. Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasitrio sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, neved'te vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Rasitrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Ak užijete viac Rasitria, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasitria, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasitrio

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ vám to neodporučí váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky choroby. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené pri Rasitriu sú:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- závraty
- nízky krvný tlak
- opuch rúk, členkov a chodidiel (periférny edém).

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky na začiatku liečby, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasitriom. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší sú náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom. V klinických skúšaníach sa nízky tlak krvi vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Rasitrio, ako u pacientov užívajúcich len dvojkombináciu aliskirenu/amlodipínu, aliskirenu/hydrochlórotiazidu alebo amlodipínu/hydrochlórotiazidu (pozri časť 2).

Pri liekoch obsahujúcich samotný aliskiren, amlodipín alebo hydrochlórotiazid boli hlásené nasledujúce, možno závažné vedľajšie účinky

Aliskiren

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné (častosť nie je známa):

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:

- Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, závraty.
- Nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (prejav poruchy funkcie pečene).

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi
- búšenie srdca
- kašeľ
- svrbenie, svrbiace vyrážky (žihľavka)
- zvýšenie pečeňových enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém).

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, sa zaznamenali:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- ospalosť
- závraty
- bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- opuch členkov
- opuch
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tikotu vášho srdca).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- nízky krvný tlak
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach

- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- svrbenie; vyrážky
- vyrážky po celom tele
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a ne schopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- kašeľ
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- porucha funkcie pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so zožltnutím kože a očí, alebo tmavo sfarbeným močom
- abnormálne testy funkcie pečene
- angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, alebo opuch tváre, rúk a chodidiel, očí, pier a/alebo jazyka)
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach; suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože; vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Hydrochlórotiazid

U pacientov, ktorí užívali samotný hydrochlórotiazid, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých častosť však nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka.

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasitria.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rasitrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte tablety Rasitrio v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasitrio obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 5 mg amlodipínu (ako besilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospondón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasitrio a obsah balenia

- Filmom obalené tablety Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg sú svetlé oranžovohnedé oválne tablety s vyrazeným označením „OIO“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet v kalendárových blistroch.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) v kalendárových blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet v blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 56x1 tabletu v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 69

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio
3. Ako užívať Rasitrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasitrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa

Čo je Rasitrio

Rasitrio obsahuje tri liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid. Všetky tieto liečivá pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- Aliskiren je látka, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Hydrochlórotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlórotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasitrio

Rasitrio sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už majú krvný tlak znížený aliskirenom, amlodipínom a hydrochlórotiazidom, užívanými v rovnakom čase ako samostatné lieky. Pre týchto pacientov preto môže byť prínosom užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri liečivá.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio

Neužívajte Rasitrio

- ak ste alergický na aliskiren, na amlodipín, na iné liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov), na hydrochlórotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Rasitrio a poraďte sa so svojim lekárom.
 - ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren,
 - dedičný angioedém,
 - angioedém bez známej príčiny.
 - ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Rasitria aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
 - ak máte závažnú chorobu pečene.
 - ak máte závažnú chorobu obličiek.
 - ak nemôžete tvoriť moč (anúria).
 - ak máte hladinu draslíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
 - ak máte hladinu sodíka v krvi príliš nízku.
 - ak máte hladinu vápnika v krvi príliš vysokú.
 - ak máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
 - ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
 - itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií),
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
 - ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - ak máte veľmi nízky krvný tlak.
 - ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca.
 - ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty).
 - ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte.

Ak sa u vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Rasitrio:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie tvorby moču).
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasitrio a spojte sa so svojim lekárom.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo vám transplantovali obličku, alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Rasitrio pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poruchu funkcie pečene).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte chorobu nazývanú lupus erythematosus (označovanú aj „lupus“ alebo „SLE“).

- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte 65 alebo viac rokov (pozri časť Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší) uvedenú nižšie).
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo svalové kŕče, slabosť, nízky tlak krvi, znížené vylučovanie moču, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlórotiazidu (ktorý sa nachádza v Rasitriu).
- ak sa u vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa vám zhorší zrak alebo pocítite bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Rasitria. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Deti a dospelávajúci

Použitie Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Starší ľudia

Upozornite svojho lekára, ak ste vo veku 65 rokov alebo starší, pretože môžete byť náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom (pozri vedľajšie účinky v časti 4). Lekár starostlivo zváži, či je Rasitrio pre vás vhodné. Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, lekár možno bude chcieť častejšie kontrolovať váš krvný tlak.

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasitrio

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojím lekárom, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii a tiež pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitíde).
- itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií).
- chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi, ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
 - lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, prehľadná, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
 - lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
 - lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
 - lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravdivý tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
 - ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
 - verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
 - klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií.
 - amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu.
 - atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
 - furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
 - lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
 - rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií.
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady.
 - lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov).
 - diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom.
 - ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií.
 - lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
 - niektoré prehľadná.
 - lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
 - digoxín alebo iné digitálisové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
 - vitamín D a soli vápnika.
 - niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - lieky na úpravu srdcového rytmu.
 - lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
 - lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátory a diazoxid.
 - steroidy.
 - cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
 - lieky na liečbu zápalu kĺbov.
 - lieky používané na liečbu vredov a zápalu pažeráka (napríklad karbenoxolón).
 - svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
 - amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
 - anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
 - cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
 - alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
 - jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol, amfotericín alebo penicilín G.

Rasitrio a jedlo a nápoje

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Keďže Rasitrio obsahuje hydrochlórotiazid, ak pijete alkohol počas liečby týmto liekom, môžete pociťovať silnejšie závraty pri vstávaní, najmä pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasitrio). Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasitrio predtým, ako otehotniete, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasitria. Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasitrio sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, neved'te vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Rasitrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Ak užijete viac Rasitria, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasitria, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasitrio

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ vám to neodporučí váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky choroby. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené pri Rasitriu sú:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- závraty
- nízky krvný tlak
- opuch rúk, členkov a chodidiel (periférny edém).

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky na začiatku liečby, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasitriom. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší sú náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom. V klinických skúšaníach sa nízky tlak krvi vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Rasitrio, ako u pacientov užívajúcich len dvojkombináciu aliskirenu/amlodipínu, aliskirenu/hydrochlórotiazidu alebo amlodipínu/hydrochlórotiazidu (pozri časť 2).

Pri liekoch obsahujúcich samotný aliskiren, amlodipín alebo hydrochlórotiazid boli hlásené nasledujúce, možno závažné vedľajšie účinky.

Aliskiren

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné (častosť nie je známa):

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:

- Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, závraty.
- Nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (prejav poruchy funkcie pečene).

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi
- búšenie srdca
- kašeľ
- svrbenie, svrbiace vyrážky (žihľavka)
- zvýšenie pečeňových enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém).

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, sa zaznamenali:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- ospalosť
- závraty
- bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- opuch členkov
- opuch
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tikotu vášho srdca).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- nízky krvný tlak
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach

- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- svrbenie; vyrážky
- vyrážky po celom tele
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a ne schopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravenčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- kašeľ
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- porucha funkcie pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so zožltnutím kože a očí, alebo tmavo sfarbeným močom
- abnormálne testy funkcie pečene
- angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, alebo opuch tváre, rúk a chodidiel, očí, pier a/alebo jazyka)
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach; suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože; vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Hydrochlórotiazid

U pacientov, ktorí užívali samotný hydrochlórotiazid, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých častosť však nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka.

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasitria.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rasitrio

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajte tablety Rasitrio v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasitrio obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 10 mg amlodipínu (ako besilát) a 12,5 mg hydrochlórotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospondón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasitrio a obsah balenia

- Filmom obalené tablety Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg sú svetločervené oválne tablety s vyrazeným označením „UIU“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet v kalendárových blistroch.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) v kalendárových blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet v blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 56x1 tabletu v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 69

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľov

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmom obalené tablety
Aliskiren/amlodipín/hydrochlórotiazid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio
3. Ako užívať Rasitrio
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Rasitrio
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Rasitrio a na čo sa používa

Čo je Rasitrio

Rasitrio obsahuje tri liečivá, ktoré sa nazývajú aliskiren, amlodipín a hydrochlórotiazid. Všetky tieto liečivá pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak (hypertenziu).

- Aliskiren je látka, ktorá patrí do skupiny liečiv označovaných ako inhibítory renínu. Znižujú množstvo angiotenzínu II, ktoré telo môže vytvoriť. Angiotenzín II spôsobuje zúženie krvných ciev, čo zvyšuje krvný tlak. Zníženie množstva angiotenzínu II umožňuje uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Amlodipín patrí do skupiny liečiv známych ako blokátory kalciových kanálov, ktoré pomáhajú znižovať vysoký krvný tlak. Amlodipín spôsobuje rozšírenie a uvoľnenie krvných ciev; znižuje sa tým krvný tlak.
- Hydrochlórotiazid patrí do skupiny liečiv nazvaných tiazidové diuretiká. Hydrochlórotiazid zvyšuje vylučovanie moču, čo tiež znižuje krvný tlak.

Vysoký krvný tlak zvyšuje záťaž srdca a ciev. Ak takýto stav trvá dlho, môžu sa poškodiť krvné cievy mozgu, srdca a obličiek, čo môže vyústiť do mŕtvice, zlyhania srdca, srdcového infarktu alebo zlyhania obličiek. Zníženie krvného tlaku na normálnu hodnotu znižuje riziko vzniku týchto chorôb.

Na čo sa používa Rasitrio

Rasitrio sa používa na liečbu vysokého krvného tlaku u dospelých pacientov, ktorí už majú krvný tlak znížený aliskirenom, amlodipínom a hydrochlórotiazidom, užívanými v rovnakom čase ako samostatné lieky. Pre týchto pacientov preto môže byť prínosom užívať jednu tabletu obsahujúcu všetky tri liečivá.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Rasitrio

Neužívajte Rasitrio

- ak ste alergický na aliskiren, na amlodipín, na iné liečivá odvodené od dihydropyridínu (známe ako blokátory kalciových kanálov), na hydrochlórotiazid, na lieky odvodené od sulfónamidov (lieky používané na liečbu infekcií dýchacích alebo močových ciest) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, neužívajte Rasitrio a poraďte sa so svojim lekárom.
 - ak sa u vás vyskytli nasledujúce formy angioedému (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka):
 - angioedém, keď ste užívali aliskiren,
 - dedičný angioedém,
 - angioedém bez známej príčiny.
 - ak ste viac ako 3 mesiace tehotná. (Je lepšie vyvarovať sa užívania Rasitria aj na začiatku tehotenstva – pozri časť Tehotenstvo.)
 - ak máte závažnú chorobu pečene.
 - ak máte závažnú chorobu obličiek.
 - ak nemôžete tvoriť moč (anúria).
 - ak máte hladinu draslíka v krvi napriek liečbe príliš nízku.
 - ak máte hladinu sodíka v krvi príliš nízku.
 - ak máte hladinu vápnika v krvi príliš vysokú.
 - ak máte dnu (kryštály kyseliny močovej v kĺboch).
 - ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:
 - cyklosporín (liek používaný po transplantácii, aby sa zabránilo odvrhnutiu orgánu, alebo pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickej dermatitíde),
 - itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií),
 - chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
 - ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek a liečite sa niektorým z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibitor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - ak máte veľmi nízky krvný tlak.
 - ak máte šok, vrátane šoku spôsobeného poruchou funkcie srdca.
 - ak máte zúženie aortovej srdcovej chlopne (stenózu aorty).
 - ak vám zlyháva srdce po akútnom srdcovom infarkte.

Ak sa u vás niečo z uvedeného týka, neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojim lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, ako začnete užívať Rasitrio:

- ak vraciate alebo máte hnačku, alebo ak užívate diuretikum (liek na zvýšenie tvorby moču).
- ak sa u vás už vyskytol angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka). Ak k tomu dôjde, prestaňte užívať Rasitrio a spojte sa so svojim lekárom.
- ak máte ťažkosti so srdcom.
- ak dodržiavate diétu s nízkym obsahom soli.
- ak sa vám výrazne znížila tvorba moču počas 24 hodín alebo dlhšie a/alebo ak máte závažné ťažkosti s obličkami (napríklad potrebujete dialýzu), alebo vám transplantovali obličku, alebo máte zúžené alebo nepriechodné cievy, ktoré zásobujú obličky krvou.
- ak máte zhoršenú funkciu obličiek, lekár starostlivo zväží, či je Rasitrio pre vás vhodné, a možno vás bude chcieť dôsledne sledovať.
- ak máte ťažkosti s pečeňou (poruchu funkcie pečene).
- ak máte cukrovku (vysokú hladinu cukru v krvi).
- ak máte vysokú hladinu cholesterolu alebo triacylglycerolov v krvi.
- ak máte chorobu nazývanú lupus erythematosus (označovanú aj „lupus“ alebo „SLE“).

- ak máte alergiu alebo astmu.
- ak užívate niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
- ak máte 65 alebo viac rokov (pozri časť Starší ľudia (vo veku 65 rokov alebo starší) uvedenú nižšie).
- ak máte príznaky alebo prejavy ako neobvyklý pocit smädu, suchosť v ústach, celková slabosť, ospalosť, nepokoj, bolesť svalov alebo svalové kŕče, slabosť, nízky tlak krvi, znížené vylučovanie moču, nutkanie na vracanie, vracanie alebo neobvykle rýchly tep srdca, čo môže poukazovať na nadmerný účinok hydrochlórotiazidu (ktorý sa nachádza v Rasitriu).
- ak sa u vás po pobyte na slnku objavia kožné reakcie, napríklad vyrážky.
- ak sa vám zhorší zrak alebo pocítite bolesť v oku. Môžu to byť prejavy zvýšeného tlaku v oku a môžu sa vyskytnúť do niekoľkých hodín až týždňov po užití Rasitria. Ak sa tento stav nelieči, môže spôsobiť trvalé zhoršenie zraku.
- ak máte stenózu renálnej artérie (zúženie krvných ciev vedúcich k jednej alebo k oboj obličkám).
- ak trpíte závažným kongestívnym zlyhávaním srdca (druh choroby srdca, pri ktorej srdce nedokáže prečerpávať do tela dostatok krvi).

Upozornite svojho lekára, ak si myslíte, že ste tehotná (alebo že môžete otehotnieť). Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, ak ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, keď sa užíva v tomto období (pozri časť Tehotenstvo).

Deti a dospelávajúci

Použitie Rasitria u detí a dospelávajúcich vo veku menej ako 18 rokov sa neodporúča.

Starší ľudia

Upozornite svojho lekára, ak ste vo veku 65 rokov alebo starší, pretože môžete byť náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom (pozri vedľajšie účinky v časti 4). Lekár starostlivo zvaží, či je Rasitrio pre vás vhodné. Ak ste vo veku 75 rokov alebo starší, lekár možno bude chcieť častejšie kontrolovať váš krvný tlak.

U väčšiny pacientov vo veku 65 rokov a starších dávka 300 mg aliskirenu nie je účinnejšia pri znižovaní krvného tlaku v porovnaní s dávkou 150 mg.

Iné lieky a Rasitrio

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Neužívajte Rasitrio a porozprávajte sa so svojím lekárom, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- cyklosporín (liek používaný na zabránenie odvrhnutia orgánu po transplantácii a tiež pri iných chorobách, napríklad reumatoidnej artritíde alebo atopickú dermatitíde).
- itraconazol (liek používaný na liečbu hubových infekcií).
- chinidín (liek používaný na úpravu srdcového rytmu).
- niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi, ak máte cukrovku (diabetes mellitus) alebo poruchu funkcie obličiek:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzínu“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
 - „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate nasledujúce lieky:

- lieky alebo látky, ktoré zvyšujú množstvo draslíka v krvi. Tieto zahŕňajú doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík, lieky šetriace draslík a heparín.
 - lieky, ktoré môžu znížiť množstvo draslíka v krvi, napríklad diuretiká (tablety na odvodnenie), kortikosteroidy, preháňadlá, karbenoxolón, amfotericín alebo penicilín G.
 - lieky na zníženie krvného tlaku, vrátane metyldopy.
 - lieky na zvýšenie krvného tlaku, napríklad noradrenalín alebo adrenalín.
 - lieky, ktoré môžu vyvolať „torsades de pointes“ (nepravidelný tep srdca), napríklad antiarytmiká (lieky používané na liečbu ochorení srdca) a niektoré antipsychotiká.
 - ketokonazol, liek používaný na liečbu hubových infekcií.
 - verapamil, liek používaný na zníženie krvného tlaku, na úpravu srdcového rytmu alebo na liečbu angíny pectoris.
 - klaritromycín, telitromycín, erytromycín, čo sú antibiotiká používané na liečbu infekcií.
 - amiodarón, liek používaný na liečbu abnormálneho srdcového rytmu.
 - atorvastatín, liek používaný na liečbu vysokej hladiny cholesterolu.
 - furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
 - lieky, ktoré môžu znížiť množstvo sodíka v krvi, napríklad antidepresíva, antipsychotiká, antiepileptiká (karbamazepín).
 - rifampicín, liek používaný na zabránenie alebo liečbu infekcií.
 - ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), rastlinný liek používaný na zlepšenie nálady.
 - lieky používané na zmiernenie bolesti, napríklad nesteroidné protizápalové látky (NSAID), vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (inhibítorov Cox-2) (používané najmä u pacientov starších ako 65 rokov).
 - diltiazem, liek používaný na liečbu ťažkostí so srdcom.
 - ritonavir, liek používaný na liečbu vírusových infekcií.
 - lítium (liek na liečbu niektorých druhov depresie).
 - niektoré preháňadlá.
 - lieky na liečbu dny, napríklad alopurinol.
 - digoxín alebo iné digitálisové glykozidy (lieky používané na liečbu ochorení srdca).
 - vitamín D a soli vápnika.
 - niektorý z nasledujúcich typov liekov používaných na liečbu vysokého tlaku krvi:
 - „inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín“, napríklad enalapril, lizinopril, ramipril atď.
- alebo
- „blokátor receptorov angiotenzínu II“, napríklad valsartan, telmisartan, irbesartan atď.
 - lieky na úpravu srdcového rytmu.
 - lieky na liečbu cukrovky (vnútorne užívané lieky, napríklad metformín, alebo inzulíny).
 - lieky, ktoré môžu zvýšiť hladinu cukru v krvi, napríklad betablokátory a diazoxid.
 - steroidy.
 - cytotoxické lieky (používané na liečbu rakoviny), napríklad metotrexát alebo cyklofosfamid.
 - lieky na liečbu zápalu kĺbov.
 - lieky používané na liečbu vredov a zápalu pažeráka (napríklad karbenoxolón).
 - svalové relaxanciá (lieky na uvoľnenie svalov, ktoré sa používajú počas operácií).
 - amantadín (liek používaný na liečbu Parkinsonovej choroby, používa sa tiež na liečbu alebo predchádzanie niektorých ochorení vyvolaných vírusmi).
 - anticholinergické látky (lieky používané na liečbu rôznych porúch, napríklad kŕčov v tráviacej sústave, kŕčov močového mechúra, astmy, nevoľnosti pri cestovaní, svalových kŕčov, Parkinsonovej choroby a na podporu anestézie).
 - cholestyramín, kolestipol alebo iné živice (látky používané hlavne pri liečbe vysokých hladín tukov v krvi).
 - alkohol, tablety na spanie a anestetiká (lieky umožňujúce pacientovi podstúpiť chirurgické a iné zákroky).
 - jódované kontrastné látky (používajú sa pri zobrazovacích vyšetreniach).

Váš lekár bude možno musieť zmeniť dávku a/alebo urobiť iné bezpečnostné opatrenia, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- furosemid alebo torasemid, lieky patriace do skupiny známej ako diuretiká, ktoré sa používajú na zvýšenie množstva vytvoreného moču a tiež sa používajú na liečbu určitého druhu ťažkostí so srdcom (zlyhávania srdca) alebo edému (opuchu).
- niektoré lieky používané na liečbu infekcií, napríklad ketokonazol, amfotericín alebo penicilín G.

Rasitrio a jedlo a nápoje

Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Keďže Rasitrio obsahuje hydrochlórotiazid, ak pijete alkohol počas liečby týmto liekom, môžete pociťovať silnejšie závraty pri vstávaní, najmä pri vstávaní zo sedu.

Tehotenstvo

Neužívajte tento liek, keď ste tehotná (pozri časť Neužívajte Rasitrio). Ak otehotniete počas liečby týmto liekom, okamžite ho prestaňte užívať a porozprávajte sa so svojim lekárom. Ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Lekár vás spravidla požiada, aby ste prestali užívať Rasitrio predtým, ako otehotniete, a odporučí vám, aby ste užívali iný liek namiesto Rasitria. Rasitrio sa neodporúča užívať na začiatku tehotenstva a nesmie sa užívať, keď ste viac ako 3 mesiace tehotná, pretože môže spôsobiť závažné poškodenie vášho dieťaťa, ak sa užíva po treťom mesiaci tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte alebo sa chystáte začať dojčiť, povedzte o tom svojmu lekárovi. Rasitrio sa neodporúča pre matky, ktoré dojčia, a lekár pre vás možno vyberie iný druh liečby, ak chcete dojčiť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek u vás môže vyvolať závraty a ospalosť. Ak sa u vás vyskytne tento príznak, neved'te vozidlo, nepoužívajte nástroje a neobsluhujte stroje.

3. Ako užívať Rasitrio

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, a neprekračujte odporúčanú dávku. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Zvyčajná dávka Rasitria je jedna tableta denne.

Spôsob podávania

Tabletu prehltnite celú s trochou vody. Užívajte tento liek s ľahkým jedlom raz denne, pokiaľ možno každý deň v rovnakom čase. Neužívajte tento liek spolu s grepovou šťavou.

Ak užijete viac Rasitria, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet Rasitria, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Rasitrio

Ak si zabudnete vziať dávku tohto lieku, vezmite si ju hneď, ako si spomeniete, a ďalšiu dávku užite v obvyklom čase. Ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, jednoducho si vezmite ďalšiu tabletu vo zvyčajnom čase. **Neužívajte** dvojnásobnú dávku (dve tablety naraz), aby ste nahradili vynechanú tabletu.

Neprestaňte užívať tento liek, aj keď sa budete cítiť dobre (pokiaľ vám to neodporučí váš lekár). Ľudia s vysokým krvným tlakom si často nevšimnú žiadne príznaky choroby. Mnohí sa môžu cítiť celkom normálne. Je veľmi dôležité, aby ste užívali tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, aby ste dosiahli najlepšie výsledky a znížilo sa riziko vedľajších účinkov. Chodievajte k vášmu lekárovi na dohodnuté vyšetrenia aj vtedy, keď sa budete cítiť dobre.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky hlásené pri Rasitriu sú:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- závraty
- nízky krvný tlak
- opuch rúk, členkov a chodidiel (periférny edém).

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky na začiatku liečby, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Mdloby a/alebo pocit závratu spojené s nízkym krvným tlakom sa môžu objaviť na začiatku liečby Rasitriom. Pacienti vo veku 65 rokov alebo starší sú náchylnejší na vedľajšie účinky súvisiace s nízkym krvným tlakom. V klinických skúšaníach sa nízky tlak krvi vyskytoval častejšie u pacientov užívajúcich Rasitrio, ako u pacientov užívajúcich len dvojkombináciu aliskirenu/amlodipínu, aliskirenu/hydrochlórotiazidu alebo amlodipínu/hydrochlórotiazidu (pozri časť 2).

Pri liekoch obsahujúcich samotný aliskiren, amlodipín alebo hydrochlórotiazid boli hlásené nasledujúce, možno závažné vedľajšie účinky

Aliskiren

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné (častosť nie je známa):

U niekoľkých pacientov sa vyskytli tieto závažné vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich účinkov, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi:

- Závažná alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, opuch tváre alebo pier alebo jazyka, ťažkosť s dýchaním, závraty.
- Nutkanie na vracanie, strata chuti do jedenia, tmavý moč alebo zožltnutie kože a očí (prejav poruchy funkcie pečene).

Možné vedľajšie účinky

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- hnačka
- bolesť kĺbov (artralgia)
- vysoká hladina draslíka v krvi
- závraty.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- kožné vyrážky (môže to byť aj prejav alergickej reakcie alebo angioedému – pozri nižšie „Zriedkavé“ vedľajšie účinky)
- ťažkosti s obličkami vrátane akútneho zlyhania obličiek (závažné zníženie tvorby moču)
- opuch rúk, členkov alebo chodidiel (periférny edém)
- závažné kožné reakcie (toxická epidermálna nekrolýza a/alebo reakcie ústnej sliznice – červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčka)
- nízky tlak krvi
- búšenie srdca
- kašeľ
- svrbenie, svrbiace vyrážky (žihľavka)
- zvýšenie pečeňových enzýmov.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- závažná alergická reakcia (anafylaktická reakcia)
- alergické reakcie (precitlivenosť)
- angioedém (k prejavom môžu patriť ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním, vyrážky, svrbenie, žihľavka alebo opuch tváre, rúk a nôh, očí, pier a/alebo jazyka, závraty)
- zvýšená hladina kreatinínu v krvi
- červená koža (erytém).

Amlodipín

U pacientov, ktorí užívali samotný amlodipín, sa zaznamenali:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- ospalosť
- závraty
- bolesť hlavy (hlavne na začiatku liečby)
- návaly horúčavy
- bolesť brucha
- nutkanie na vracanie
- opuch členkov
- opuch
- únava
- búšenie srdca (vnímanie tikotu vášho srdca).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- nespavosť
- zmeny nálady (vrátane úzkosti)
- depresia
- chvenie
- porucha vnímania chuti
- náhla, dočasná strata vedomia
- znížená citlivosť kože
- mravčenie alebo strata citlivosti
- porucha videnia (vrátane dvojitého videnia)
- zvonenie v ušiach
- nízky krvný tlak
- dýchavičnosť
- výtok z nosa
- vracanie
- nepríjemné pocity v žalúdku po jedle
- zmeny vo vyprázdňovaní (vrátane hnačky a zápchy)
- suchosť v ústach

- vypadávanie vlasov
- purpurové škvrny na koži
- zmena farby kože
- nadmerné potenie
- svrbenie; vyrážky
- vyrážky po celom tele
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov
- svalové kŕče
- bolesť chrbta
- poruchy močenia
- močenie v noci
- časté močenie
- impotencia
- zväčšenie prsníkov u mužov
- bolesť v hrudníku
- slabosť
- bolesť
- pocit chorľavosti
- zvýšenie telesnej hmotnosti
- zníženie telesnej hmotnosti.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- zmätenosť.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- nízky počet bielych krviniek a krvných doštičiek
- alergická reakcia s prejavmi ako vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, závraty
- vysoká hladina cukru v krvi
- zvýšená stuhnutosť svalov a ne schopnosť napnúť svaly
- znížená citlivosť alebo mravčenie s pocitom pálenia v prstoch na rukách a nohách
- srdcový infarkt
- nepravidelný tep srdca
- zápal krvných ciev
- kašeľ
- silná bolesť v hornej časti brucha
- zápal žalúdočnej sliznice
- krvácanie, citlivosť alebo zväčšenie d'asien
- zápal pečene
- porucha funkcie pečene, ktorá sa môže vyskytnúť spolu so zožltnutím kože a očí, alebo tmavo sfarbeným močom
- abnormálne testy funkcie pečene
- angioedém (ťažkosti s dýchaním alebo prehltním, alebo opuch tváre, rúk a chodidiel, očí, pier a/alebo jazyka)
- kožné reakcie so sčervenením a odlupovaním kože, pľuzgiermi na perách, očiach alebo v ústach; suchosť kože, vyrážky, svrbiace vyrážky
- kožné vyrážky s tvorením šupín alebo odlupovaním kože; vyrážky, červená koža, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, odlupovanie kože, horúčka
- opuch, najmä tváre a hrdla
- zvýšená citlivosť kože na slnečné svetlo.

Hydrochlórotiazid

U pacientov, ktorí užívali samotný hydrochlórotiazid, boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky, ktorých častot však nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- nízka hladina draslíka v krvi
- zvýšenie tukov v krvi.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí)

- vysoká hladina kyseliny močovej v krvi
- nízka hladina horčíka v krvi
- nízka hladina sodíka v krvi
- závraty, mdloby pri postavení sa
- znížená chuť do jedenia
- nutkanie na vracanie a vracanie
- svrbivé vyrážky a iné typy vyrážok
- neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu.

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí)

- nízky počet krvných doštičiek (niekedy s krvácaním alebo podliatinami pod kožou)
- vysoká hladina vápnika v krvi
- vysoká hladina cukru v krvi
- zhoršenie stavu metabolizmu pri cukrovke
- smútok (depresia)
- poruchy spánku
- závraty
- bolesť hlavy
- mravenčenie alebo strata citlivosti
- porucha zraku
- nepravidelný tep srdca
- nepríjemné pocity v bruchu
- zápcha
- hnačka
- poruchy pečene, ktoré sa môžu vyskytnúť spolu so žltým sfarbením kože a očí
- zvýšená citlivosť kože na slnko
- cukor v moči.

Veľmi zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí)

- horúčka, bolesť hrdla alebo vredy v ústach, častejšie infekcie (nedostatok alebo nízky počet bielych krviniek)
- bledá koža, únava, dýchavičnosť, tmavý moč (hemolytická anémia)
- vyrážky, svrbenie, žihľavka, ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním, závraty (reakcie z precitlivenosti)
- zmätenosť, únava, svalové šklbnutia a kŕče, rýchle dýchanie (hypochloremická alkalóza)
- ťažkosti s dýchaním spojené s horúčkou, kašľom, sipotom, dýchavičnosťou (respiratórna tieseň, vrátane pneumonitídy a pľúcneho edému)
- silná bolesť v hornej časti brucha (zápal podžalúdkovej žľazy)
- vyrážky na tvári, bolesť kĺbov, porucha svalov, horúčka (lupus erythematosus)
- zápal krvných ciev s prejavmi ako vyrážky, purpurovočervené škvrny, horúčka (vaskulitída)
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgiere na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (toxická epidermálna nekrolýza).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- slabosť
- podliatiny a časté infekcie (aplastická anémia)
- zhoršenie zraku alebo bolesť v očiach spôsobené vysokým tlakom (možné prejavy akútneho glaukómu s uzavretým uhlom)
- závažná choroba kože, ktorá vyvoláva vyrážky, sčervenanie kože, pľuzgieri na perách, očiach alebo v ústach, olupovanie kože, horúčku (multiformný erytém)
- svalové kŕče
- závažný pokles tvorby moču (možné prejavy ochorenia obličiek alebo zlyhania obličiek), slabosť (asténia)
- horúčka.

Ak vám niektoré z uvedených účinkov spôsobujú vážne ťažkosti, povedzte o tom svojmu lekárovi. Možno budete musieť ukončiť užívanie Rasitria.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Rasitrio

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte tablety Rasitrio v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Rasitrio obsahuje

- Každá filmom obalená tableta Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg obsahuje 300 mg aliskirenu (ako hemifumarát), 10 mg amlodipínu (ako besilát) a 25 mg hydrochlórotiazidu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krosповidón, povidón, magnéziumstearát, bezvodý koloidný oxid kremičitý, hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogol, mastenec, čierny oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Rasitrio a obsah balenia

- Filmom obalené tablety Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg sú hnedé oválne tablety s vyrazeným označením „VIV“ na jednej strane a „NVR“ na druhej strane.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 14, 28, 56, 98 tabliet v kalendárových blistroch.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98 tabliet (2 balenia po 49) v kalendárových blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 30 alebo 90 tabliet v blistroch.

Rasitrio je dostupné v baleniach obsahujúcich 56x1 tabletu v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Dostupné je tiež v spoločných baleniach po 98x1 tablete (2 balenia po 49x1) v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Veľká Británia

Výrobca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Taliansko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>