

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Vijolično bela, ovalna, konveksna, filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in oznako "YIY" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasitrio je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida, ki jih bolnik jemlje sočasno v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Bolniki, ki sočasno prejemajo aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid v obliki ločenih tablet ob istem času, lahko preidejo na uporabo tablet zdravila Rasitrio z že pripravljeno kombinacijo, ki vsebuje enake odmerke posameznih učinkovin.

Že pripravljeno kombinacijo sme bolnik uporabljati samo, če je po titraciji odmerkov posameznih učinkovin, ki jih jemlje sočasno, že prišlo do stabilnega učinka. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki, stari 65 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več in jemljejo zdravilo Rasitrio, obstajajo podatki o povečanem tveganju za neželene dogodke v povezavi s hipotenzijo, zato je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost.

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri tej skupini bolnikov je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Starejši bolniki, stari 75 let in več

O uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, mora uporaba zdravila Rasitrio ostati omejena na tiste bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida posamezno in to ne vzbuja nobenih pomislekov glede varnosti za bolnika, zlasti glede hipotenzije. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s GFR <30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri odmerjanju zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali bolnikih s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost. Glede odmerjanja amlodipina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni nobenih priporočil (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasitrio pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasitrio je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Rasitrio se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 za druge dihidropiridinske derivate ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²);
- hiponatriemija, hiperkalcemija, simptomatska hiperurikemija in neodzivna hipokaliemija;
- huda okvara jeter;
- kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1);
- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda oblika aortne stenoze);
- hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila, lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Sistemska eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozni lupus.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili usotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno. Če je sočasna uporaba navedenih zdravil nujno potrebna, je treba pri bolniku natančno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije elektrolitov.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Geriatrični bolniki stari 65 let in več

Pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, do katerih pri zdravljenju z zdravilom Rasitrio pride zaradi hipotenzije (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Geriatrični bolniki stari 75 let in več

O varnosti in učinkovitosti zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Srčno popuščenje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasitrio lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasitrio ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Rasitrio je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nasprotju pa so med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Nobenih dokazov ni, da bi zdravilo Rasitrio lahko zmanjšalo obseg ali preprečilo hiponatriemijo, ki jo sicer povzroča uporaba diuretikov. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

Okvara in presaditev ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Rasitrio, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. O uporabi pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z vrednostjo kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo ni na voljo nobenih podatkov. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurijo (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Z odmerjanjem zdravila Rasitrio bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Rasitrio kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasitrio ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazili anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opazajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Rasitrio

Analiza populacijske kinetike pri bolnikih s hipertenzijo ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) in v C_{max} aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odmerjanjem ustreznih zdravil s po dvema učinkovinama.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Rasitrio skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Rasitrio z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- *Dvojno zaviranje RAAS*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je uporaba kombinacije aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali z zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Močni zaviralci P-gp*

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat in AUC približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5 krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- *Grenivkin sok*

Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja

AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasitrio.

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Tudi drugi induktorji P-gp (šentjanževka) lahko zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvišanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v plazmi v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritromicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzročita zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2).

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom (\downarrow 28 %), amlodipinom (\uparrow 29 %) ali s cimetidinom (\uparrow 19 %) sta se C_{\max} ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.

- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokroma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni na voljo nobenih podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (kot sta rifampicin, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Sočasna uporaba ni priporočena

- *Litij*

Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

- *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

- *Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)*

Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

- *Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca*

Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

- *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

- *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu*

Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

- *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

- *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

- *Vitamin D in kalcijeve soli*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

- *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

- *Citotoksične zdravilne učinkovine*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

- *Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi*

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

- *Metildopa*

Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

- *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Rasitrio, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasitrio.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na RAAS, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na RAAS, se tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, če ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Ženske zdravila Rasitrio ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio zanosi, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Rasitrio med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Rasitrio v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasitrio na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan in hidroklorotiazida do 4 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasitrio občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, zaspani, utrujeni, imajo glavobol ali navzeo, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacija aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasitrio temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasitrio, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasitrio sta hipotenzija in omotičnost. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasitrio (aliskiren, amlodipin in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasitrio.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Podatki o zdravilu Rasitrio

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi

Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi pri zdravljenju z aliskirenom med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. V kratkotrajni, dvojno aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost perifernih edemov pri jemanju zdravila Rasitrio 7,1 % v primerjavi z 8,0 % pri uporabi aliskirena/amlodipina, s 4,1 % pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in z 2,0 % pri uporabi aliskirena/hidroklorotiazida.

V kratkotrajni aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasitrio lahko pride do drugih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opazili v kliničnih študijah.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Aliskiren

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivostne reakcije
Srčne bolezni	
pogosti:	omotičnost
občasni	palpitacije, periferni edemi
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost	bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**
neznana:	
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo
redki	angioedem, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	artralgija
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
redki	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi

*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

**vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev RAAS (ACE ali ARB).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravilaso poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravilaso pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na RAAS, kot so zaviralci ACE in ARB.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba nezogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija: Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija

Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
redki	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
občasni	tremor, disgevzija, sinkopa, hipestezija, parestezija
zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	palpitacije
zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice
zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, rinitis
zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	tiščanje v trebuhu, navzea
občasni	bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo), suha usta
zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis, ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča)
Bolezni kože in podkožja	
občasni	alopēcija, purpura, razbarvanje kože, čezmerno znojenje, srbenje, izpuščaj, eksantem
zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	otekanje gležnjev
občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	motnje uriniranja, nikturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	edemi, utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, astenija, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	
občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Rasitrio. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hipokaliemija
pogosti	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živčevja	
redki	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
neznana	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	fotosenzitivne reakcije
zelo redki	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasitrio bi bila glede na antihipertenziven učinek kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala tudi do šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasitrio pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitvev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA54

Zdravilo Rasitrio je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Združeni učinki zaviranja RAAS, vazodilatacije zaradi delovanja kalcijevih kanalčkov in izločanja natrijevega klorida povzročajo večje znižanje

krvnega tlaka kot ustrezna zdravila s kombinacijo samo dveh učinkovin.

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Pri hipertenzivnih bolnikih je pri odmerjanju zdravila Rasitrio enkrat na dan prišlo do klinično pomembnega znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka, ki se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri ambulantnem 24-urnem spremljanju krvnega tlaka so ob vsaki uri, tudi v zgodnjih jutranjih urah, opažali večje znižanje krvnega tlaka pri uporabi zdravila Rasitrio kot pri uporabi posameznih kombinacij samo dveh učinkovin.

Zdravilo Rasitrio so proučevali v dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s 1.181 bolniki, od katerih jih je ob izhodišču 773 imelo zmerno hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju 160-180 mmHg), 408 pa hudo hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju >180 mmHg). Veliko bolnikov je bilo debelih (49 %) in več kot 14 % vseh je imelo sladkorno bolezen. V prvih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja so bolniki prejeli trojno kombinacijo aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida 150/5/12,5 mg (N=308) ali pa kombinacije samo dveh učinkovin: aliskirena/hidroklorotiazida 150/12,5 mg (N=295), aliskirena/amlodipina 150/5 mg (N=282) ali amlodipina/hidroklorotiazida 5/12,5 mg (N=295). Po 4 tednih so bolnikom v nadaljnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja odmerke titrirali do 300/10/25 mg aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida, do 300/25 mg aliskirena/hidroklorotiazida, do 300/10 mg aliskirena/amlodipina oziroma do 10/25 mg amlodipina/hidroklorotiazida.

V tej študiji je zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo statistično značilno znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od izhodiščnih vrednosti za 37,9/20,6 mmHg v primerjavi z znižanjem za 31,4/18,0 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 28,0/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 30,8/17,0 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). Pri bolnikih s hudo hipertenzijo (s sistoličnim tlakom ≥ 180 mmHg) je zdravilo Rasitrio znižalo krvni tlak od izhodiščnih vrednosti za 49,5/22,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 38,1/17,6 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 33,2/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 39,9/17,8 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). V podskupini 588 bolnikov, med katerimi so bili redki stari več kot 65 let in zelo redki več kot 75 let, je uporaba kombinacije aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida (300/10/25 mg) znižala povprečne vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 39,7/21,1 mmHg od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z znižanjem za 31,3/18,74 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 25,5/12,5 mmHg uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 29,2/16,4 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg) (navedena podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, ki je bila opredeljena kot razlika ≥ 10 mmHg med posameznimi meritvami sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču ali v času meritev kasneje v poteku študije). Učinek zdravila Rasitrio so opažali že po enem tednu po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo je bil učinek zniževanja krvnega tlaka neodvisen od starosti, spola, rase, indeksa telesne mase in boleznih v povezavi s prekomerno telesno maso (metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni).

Zdravilo Rasitrio je povzročilo pomembno znižanje aktivnosti renina v plazmi (angl. plasma renin activity, PRA), in sicer za 34 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je kombinacija amlodipina s hidroklorotiazidom zvišala delovanje renina v plazmi, in sicer za 170 %. Klinični pomen drugačnega učinka na aktivnost renina v plazmi zaenkrat ni znan.

V 28 do 54-tedenski odprti študiji varnosti zdravila, so merili njegovo učinkovitost kot sekundarni cilj opazovanja. Zdravilo Rasitrio je v odmerku 300/10/25 mg v 28 do 54 tednih zdravljenja znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) za 37,3/21,8 mmHg. Učinkovitost zdravila Rasitrio je v enem letu zdravljenja ostajala enaka, pri čemer niso opažali postopnega zmanjševanja učinka.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani 36-tedenski študiji pri starejših bolnikih z neurejenim krvnim tlakom kljub zdravljenju s kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida 300/25 mg (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg, po 36 tednih zdravljenja opazili klinično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka (in sicer od znižanja srednje vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju za 15,0/8,6 mmHg po 22 tednih do znižanja za 30,8/14,1 mmHg po 36 tednih zdravljenja).

Zdravilo Rasitrio je v že zaključenih kliničnih študijah prejelo več kot 1.155 bolnikov, med njimi ga je 182 bolnikov prejelo eno leto ali več. Bolniki so zdravljeni z zdravilom Rasitrio v odmerkih do 300 mg/10 mg/25 mg dobro prenašali, pri čemer je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov podobna kot pri ustreznih kombinacijah samo dveh učinkovin z izjemo simptomatske hipotenzije. V kratkotrajni kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana s spolom, s starostjo (z izjemo simptomatske hipotenzije), z indeksom telesne mase ter z raso ali etnično pripadnostjo. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi in prehodne narave. O varnosti zdravila pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let ali imajo sočasno pomembno kardiovaskularno bolezen, je na voljo le malo podatkov. Zaradi kliničnega neželenega dogodka je zdravljenje prekinilo 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, v primerjavi z 2,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/amlodipina, z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida, in z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z amlodipinom/hidroklorotiazidom.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje RAAS na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo RAAS (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje aktivnosti renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža PRA pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na PRA zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah), s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo vrednostjo (angl. peak to trough ratio) odziva diastoličnega tlaka do 98 % pri odmerku 300 mg. Po dveh tednih so opazili 85 do 90 % izraženost največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V primerjavi z diuretikom (hidroklorotiazidom) je aliskiren v odmerku 300 mg po 12 tednih zdravljenja znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikumu hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, in geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 75 let ali več (30 %) aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščno vrednost, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede PRA.

V 36-tedenski študiji, ki je vključevala 820 bolnikov z ishemično disfunkcijo levega prekata, na podlagi meritev končnega sistoličnega volumna levega prekata niso opazili nobenih razlik v preoblikovanju prekata med uporabo aliskirena in placeba, ki so ju bolniki jemali poleg osnovnih zdravil.

Skupna pogostnost kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi in oživljanja v primeru nenadne smrti je bila podobna v skupini z aliskirenom in v skupini s placebom, medtem ko so bile hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija statistično značilno bolj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,11 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 1,00, 1,23 in z dvosmerno vrednostjo $p=0,05$). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom

opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (37,9 % v primerjavi s 30,2 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,0 % v primerjavi z 12,1 %), hiperkaliemiji (38,9 % v primerjavi z 28,8 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,7 % v primerjavi s 16,2 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,6 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasitrio zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda z najmanjšimi kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo, amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvenca ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dp/dt ali končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin, uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinuatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali z angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravila prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon. Razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje aktivnosti renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasitrio za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Po peroralnem odmerjanju že pripravljene kombinacije tablet aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v 1-2 urah, amlodipin v 8 urah in hidroklorotiazid v 2-3 urah. Hitrost in obseg absorpcije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin so podobne kot pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Rezultati študije vpliva hrane, v katerih so uporabljali tablete z že pripravljeno kombinacijo učinkovin v odmerkih 300/10/25 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob, kažejo, da hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije aliskirena iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin, pri čemer je vpliv hrane enako velik kot pri monoterapiji z aliskirenom. Hrana ne vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina in hidroklorotiazida iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin.

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. Obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možni mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Po razpoložljivih podatkih starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri).

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V krvnem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Linearnost

Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju..

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Rasitrio je učinkovito antihipertenzivno zdravilo za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) uporaba aliskirena ni priporočena. Sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno

prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Kot je mogoče pričakovati pri spojini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida. Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Geriatrični bolniki

O sistemski izpostavljenosti zdravilu po odmerjanju zdravila Rasitrio pri geriatričnih bolnikih ni na voljo nobenih podatkov. Pri geriatričnih bolnikih (>65 let) je pri samostojnem odmerjanju aliskirena AUC za 50 % večja kot pri mladih osebah. Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri geriatričnih bolnikih je očistek amlodipina lahko nekoliko zmanjšan, tako da se povečata AUC in razpolovni čas izločanja. Iz navedenih razlogov je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost, pri odmerjanju bolnikom, ki so stari 75 let ali več, pa skrajna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci. O delovanju hidroklorotiazida pri starejših bolnikih ni specifičnih podatkov.

Pediatrična populacija (bolniki stari manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih lastnosti zdravila Rasitrio niso raziskovali. Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1.25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncah. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren/hidroklorotiazid in aliskiren/amlodipin

Nekliničnih študij toksičnega vpliva samega zdravila Rasitrio niso izvajali, saj so tovrstne študije izvedli za posamezne učinkovine.

V predkliničnih študijah so dobro opredelili profil toksičnega delovanja kombinacij aliskirena/hidroklorotiazida in aliskirena/amlodipina. Podgane so obe kombinaciji večinoma dobro prenašale. Rezultati 2-tedenske in 13-tedenske študije toksičnosti pri peroralnem odmerjanju so skladni z rezultati študij posameznih učinkovin.

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipin v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in

karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

V študijah hidroklorotiazid, ki so ga miši in podgane pred parjenjem in v celotnem obdobju gestacije prejemale s hrano, in sicer v odmerkih do 100 oziroma 4 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Navedeni odmerki hidroklorotiazida pri miših in podganah predstavljajo 19- oziroma 1,5-kratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na enoto mg/m² (za izračun so predpostavljali, da 60-kilogramski bolniku zaužije odmerek 25 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvoden koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
2 leti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
2 leti

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupno pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranj po 49x1).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:

Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.

Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/730/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rožnata, ovalna, konveksna, filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in oznako "LIL" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasitrio je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida, ki jih bolnik jemlje sočasno v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Bolniki, ki sočasno prejema aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid v obliki ločenih tablet ob istem času, lahko preidejo na uporabo tablet zdravila Rasitrio z že pripravljeno kombinacijo, ki vsebuje enake odmerke posameznih učinkovin.

Že pripravljeno kombinacijo sme bolnik uporabljati samo, če je po titraciji odmerkov posameznih učinkovin, ki jih jemlje sočasno, že prišlo do stabilnega učinka. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki, stari 65 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več in jemljejo zdravilo Rasitrio, obstajajo podatki o povečanem tveganju za neželene dogodke v povezavi s hipotenzijo, zato je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost.

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri tej skupini bolnikov je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Starejši bolniki, stari 75 let in več

O uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, mora uporaba zdravila Rasitrio ostati omejena na tiste bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida posamezno in to ne vzbuja nobenih pomislekov glede varnosti za bolnika, zlasti glede hipotenzije. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s GFR <30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri odmerjanju zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali bolnikih s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost. Glede odmerjanja amlodipina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni nobenih priporočil (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasitrio pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasitrio je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Rasitrio se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 za druge dihidropiridinske derivate ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²);
- hiponatriemija, hiperkalcemija, simptomatska hiperurikemija in neodzivna hipokaliemija;
- huda okvara jeter;
- kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1);
- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda oblika aortne stenoze);
- hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila, lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Sistemska eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozna lupus.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili usotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno. Če je sočasna uporaba navedenih zdravil nujno potrebna, je treba pri bolniku natančno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije elektrolitov.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Geriatrični bolniki stari 65 let in več

Pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, do katerih pri zdravljenju z zdravilom Rasitrio pride zaradi hipotenzije (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Geriatrični bolniki stari 75 let in več

O varnosti in učinkovitosti zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasitrio lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasitrio ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Rasitrio je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nasprotju pa so med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Nobenih dokazov ni, da bi zdravilo Rasitrio lahko zmanjšalo obseg ali preprečilo hiponatriemijo, ki jo sicer povzroča uporaba diuretikov. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

Okvara in presaditev ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Rasitrio, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. O uporabi pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z vrednostjo kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo ni na voljo nobenih podatkov. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurijo (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Z odmerjanjem zdravila Rasitrio bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Rasitrio kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasiurio ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opažali anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasiurio takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opažajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Rasitrio

Analiza populacijske kinetike pri bolnikih s hipertenzijo ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) in v C_{max} aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odmerjanjem ustreznih zdravil s po dvema učinkovinama.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Rasitrio skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Rasitrio z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- *Dvojno zaviranje RAAS*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je uporaba kombinacije aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali z zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Močni zaviralci P-gp*

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat in AUC približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5 krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- *Grenivkin sok*

Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja

AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasitrio.

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Tudi drugi induktorji P-gp (šentjanževka) lahko zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvišanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v plazmi v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritromicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzročita zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2).

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom (\downarrow 28 %), amlodipinom (\uparrow 29 %) ali s cimetidinom (\uparrow 19 %) sta se C_{\max} ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.

- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokroma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni na voljo nobenih podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (kot sta rifampicin, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Sočasna uporaba ni priporočena

- *Litij*

Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

- *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

- *Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)*

Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

- *Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca*

Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

- *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

- *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu*

Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

- *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

- *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

- *Vitamin D in kalcijeve soli*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

- *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

- *Citotoksične zdravilne učinkovine*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

- *Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi*

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

- *Metildopa*

Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

- *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Rasitrio, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasitrio.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na RAAS, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na RAAS, se tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, če ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Ženske zdravila Rasitrio ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio zanosi, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Rasitrio med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Rasitrio v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasitrio na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan in hidroklorotiazida do 4 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasitrio občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, zaspani, utrujeni, imajo glavobol ali navzeo, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacija aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasitrio temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasitrio, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasitrio sta hipotenzija in omotičnost. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasitrio (aliskiren, amlodipin in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasitrio.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Podatki o zdravilu Rasitrio

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi

Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi pri zdravljenju z aliskirenom med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. V kratkotrajni, dvojno aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost perifernih edemov pri jemanju zdravila Rasitrio 7,1 % v primerjavi z 8,0 % pri uporabi aliskirena/amlodipina, s 4,1 % pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in z 2,0 % pri uporabi aliskirena/hidroklorotiazida.

V kratkotrajni aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasitrio lahko pride do drugih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opazili v kliničnih študijah.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Aliskiren

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni imunskega sistema	
redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivostne reakcije
Srčne bolezni	
pogosti:	omotičnost
občasni	palpitacije, periferni edemi
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
pogostnost	bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**
neznana:	
Bolezni kože in podkožja	
občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo
redki	angioedem, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	artralgija
Bolezni sečil	
občasni	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Preiskave	
pogosti	hiperkaliemija
občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
redki	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi

*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

**vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev RAAS (ACE ali ARB).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na RAAS, kot so zaviralci ACE in ARB.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba nezogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija: Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija

Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
redki	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
občasni	tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, parestezija
zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	palpitacije
zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice
zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, rinitis
zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	tiščanje v trebuhu, navzea
občasni	bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo), suha usta
zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis, ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča)
Bolezni kože in podkožja	
občasni	alopēcija, purpura, razbarvanje kože, čezmerno znojenje, srbenje, izpuščaj, eksantem
zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	otekanje gležnjev
občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	motnje uriniranja, nikturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	edemi, utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, astenija, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	
občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Hidroklortiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Rasitrio. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hipokaliemija
pogosti	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živčevja	
redki	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
neznana	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	fotosenzitivne reakcije
zelo redki	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasitrio bi bila glede na antihipertenziven učinek kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala tudi do šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasitrio pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitve bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA54

Zdravilo Rasitrio je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Združeni učinki zaviranja RAAS, vazodilatacije zaradi delovanja kalcijevih kanalčkov in izločanja natrijevega klorida povzročajo večje znižanje krvnega tlaka kot ustrezna zdravila s kombinacijo samo dveh učinkovin.

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Pri hipertenzivnih bolnikih je pri odmerjanju zdravila Rasitrio enkrat na dan prišlo do klinično pomembnega znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka, ki se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri ambulantnem 24-urnem spremljanju krvnega tlaka so ob vsaki uri, tudi v zgodnjih jutranjih urah, opažali večje znižanje krvnega tlaka pri uporabi zdravila Rasitrio kot pri uporabi posameznih kombinacij samo dveh učinkovin.

Zdravilo Rasitrio so proučevali v dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s 1.181 bolniki, od katerih jih je ob izhodišču 773 imelo zmerno hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju 160-180 mmHg), 408 pa hudo hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju >180 mmHg). Veliko bolnikov je bilo debelih (49 %) in več kot 14 % vseh je imelo sladkorno bolezen. V prvih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja so bolniki prejeli trojno kombinacijo aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida 150/5/12,5 mg (N=308) ali pa kombinacije samo dveh učinkovin: aliskirena/hidroklorotiazida 150/12,5 mg (N=295), aliskirena/amlodipina 150/5 mg (N=282) ali amlodipina/hidroklorotiazida 5/12,5 mg (N=295). Po 4 tednih so bolnikom v nadaljnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja odmerke titrirali do 300/10/25 mg aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida, do 300/25 mg aliskirena/hidroklorotiazida, do 300/10 mg aliskirena/amlodipina oziroma do 10/25 mg amlodipina/hidroklorotiazida.

V tej študiji je zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo statistično značilno znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od izhodiščnih vrednosti za 37,9/20,6 mmHg v primerjavi z znižanjem za 31,4/18,0 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 28,0/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 30,8/17,0 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). Pri bolnikih s hudo hipertenzijo (s sistoličnim tlakom ≥ 180 mmHg) je zdravilo Rasitrio znižalo krvni tlak od izhodiščnih vrednosti za 49,5/22,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 38,1/17,6 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 33,2/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 39,9/17,8 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). V podskupini 588 bolnikov, med katerimi so bili redki stari več kot 65 let in zelo redki več kot 75 let, je uporaba kombinacije aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida (300/10/25 mg) znižala povprečne vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 39,7/21,1 mmHg od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z znižanjem za 31,3/18,74 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 25,5/12,5 mmHg uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 29,2/16,4 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg) (navedena podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, ki je bila opredeljena kot razlika ≥ 10 mmHg med posameznimi meritvami sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču ali v času meritev kasneje v poteku študije). Učinek zdravila Rasitrio so opažali že po enem tednu po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo je bil učinek zniževanja krvnega tlaka neodvisen od starosti, spola, rase, indeksa telesne mase in bolezni v povezavi s prekomerno telesno maso (metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni).

Zdravilo Rasiurio je povzročilo pomembno znižanje aktivnosti renina v plazmi (angl. plasma renin activity, PRA), in sicer za 34 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je kombinacija amlodipina s hidroklorotiazidom zvišala delovanje renina v plazmi, in sicer za 170 %. Klinični pomen drugačnega učinka na aktivnost renina v plazmi zaenkrat ni znan.

V 28 do 54-tedenski odprti študiji varnosti zdravila, so merili njegovo učinkovitost kot sekundarni cilj opazovanja. Zdravilo Rasiurio je v odmerku 300/10/25 mg v 28 do 54 tednih zdravljenja znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) za 37,3/21,8 mmHg. Učinkovitost zdravila Rasiurio je v enem letu zdravljenja ostajala enaka, pri čemer niso opazali postopnega zmanjševanja učinka.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani 36-tedenski študiji pri starejših bolnikih z neurejenim krvnim tlakom kljub zdravljenju s kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida 300/25 mg (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasiurio v odmerku 300/10/25 mg, po 36 tednih zdravljenja opazili klinično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka (in sicer od znižanja srednje vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju za 15,0/8,6 mmHg po 22 tednih do znižanja za 30,8/14,1 mmHg po 36 tednih zdravljenja).

Zdravilo Rasiurio je v že zaključenih kliničnih študijah prejelo več kot 1.156 bolnikov, med njimi ga je 182 bolnikov prejelo eno leto ali več. Bolniki so zdravljeni z zdravilom Rasiurio v odmerkih do 300 mg/10 mg/25 mg dobro prenašali, pri čemer je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov podobna kot pri ustreznih kombinacijah samo dveh učinkovin z izjemo simptomatske hipotenzije. V kratkotrajni kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasiurio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasiurio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana s spolom, s starostjo (z izjemo simptomatske hipotenzije), z indeksom telesne mase ter z raso ali etnično pripadnostjo. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi in prehodne narave. O varnosti zdravila pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let ali imajo sočasno pomembno kardiovaskularno bolezen, je na voljo le malo podatkov. Zaradi kliničnega neželenega dogodka je zdravljenje prekinilo 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasiurio, v primerjavi z 2,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/amlodipina, z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida, in z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z amlodipinom/hidroklorotiazidom.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje RAAS na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo RAAS (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje aktivnosti renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža PRA pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na PRA zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah), s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo vrednostjo (angl. peak to trough ratio) odziva diastoličnega tlaka do 98 % pri odmerku 300 mg. Po dveh tednih so opazili 85 do 90 % izraženost največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega

tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V primerjavi z diuretikom (hidroklorotiazidom) je aliskiren v odmerku 300 mg po 12 tednih zdravljenja znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, in geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 75 let ali več (30 %) aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščno vrednost, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede PRA.

V 36-tedenski študiji, ki je vključevala 820 bolnikov z ishemično disfunkcijo levega prekata, na podlagi meritev končnega sistoličnega volumna levega prekata niso opazili nobenih razlik v preoblikovanju prekata med uporabo aliskirena in placeba, ki so ju bolniki jemali poleg osnovnih zdravil.

Skupna pogostnost kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi in oživljanja v primeru nenadne smrti je bila podobna v skupini z aliskirenom in v skupini s placebom, medtem ko so bile hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija statistično značilno bolj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s

GFR <60 ml/min/1,73 m²) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,11 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 1,00, 1,23 in z dvosmerno vrednostjo p=0,05). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (37,9 % v primerjavi s 30,2 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,0 % v primerjavi z 12,1 %), hiperkaliemiji (38,9 % v primerjavi z 28,8 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,7 % v primerjavi s 16,2 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,6 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasitrio zavira transmembranski vslop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo, amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt ali končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin, uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinuatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali z

angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravlila prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje aktivnosti renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasitrio za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Po peroralnem odmerjanju že pripravljene kombinacije tablet aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v 1-2 urah, amlodipin v 8 urah in hidroklorotiazid v 2-3 urah. Hitrost in obseg absorpcije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin so podobne kot pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Rezultati študije vpliva hrane, v katerih so uporabljali tablete z že pripravljeno kombinacijo učinkovin v odmerkih 300/10/25 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob, kažejo, da hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije aliskirena iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin, pri čemer je vpliv hrane enako velik kot pri monoterapiji z aliskirenom. Hrana ne vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina in hidroklorotiazida iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin.

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. Obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Po razpoložljivih podatkih starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri).

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V prvem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Linearnost

Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju..

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Rasitrio je učinkovito antihipertenzivno zdravilo za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega

ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) uporaba aliskirena ni priporočena. Sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{\max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Kot je mogoče pričakovati pri spojini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida. Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Geriatrični bolniki

O sistemski izpostavljenosti zdravilu po odmerjanju zdravila Rasitrio pri geriatričnih bolnikih ni na voljo nobenih podatkov. Pri geriatričnih bolnikih (>65 let) je pri samostojnem odmerjanju aliskirena AUC za 50 % večja kot pri mladih osebah. Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri geriatričnih bolnikih je očistek amlodipina lahko nekoliko zmanjšan, tako da se povečata AUC in razpolovni čas izločanja. Iz navedenih razlogov je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost, pri odmerjanju bolnikom, ki so stari 75 let ali več, pa skrajna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci. O delovanju hidroklorotiazida pri starejših bolnikih ni specifičnih podatkov.

Pediatrična populacija (bolniki stari manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih lastnosti zdravila Rasitrio niso raziskovali. Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncah. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren/hidroklorotiazid in aliskiren/amlodipin

Nekliničnih študij toksičnega vpliva samega zdravila Rasitrio niso izvajali, saj so tovrstne študije izvedli za posamezne učinkovine.

V predkliničnih študijah so dobro opredelili profil toksičnega delovanja kombinacij aliskirena/hidroklorotiazida in aliskirena/amlodipina. Podgane so obe kombinaciji večinoma dobro prenašale. Rezultati 2-tedenske in 13-tedenske študije toksičnosti pri peroralnem odmerjanju so skladni z rezultati študij posameznih učinkovin.

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi

mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

V študijah hidroklorotiazid, ki so ga miši in podgane pred parjenjem in v celotnem obdobju gestacije prejemale s hrano, in sicer v odmerkih do 100 oziroma 4 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Navedeni odmerki hidroklorotiazida pri miših in podganah predstavljajo 19- oziroma 1,5-kratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na enoto mg/m² (za izračun so predpostavljali, da 60-kilogramski bolniku zaužije odmerek 25 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvoden koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
2 leti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
2 leti

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupno pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranja po 49x1).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranja po 49).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/730/013-024

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo oranžno rjava, ovalna, konveksna, filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in oznako "OIO" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasitrio je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida, ki jih bolnik jemlje sočasno v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Bolniki, ki sočasno prejemajo aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid v obliki ločenih tablet ob istem času, lahko preidejo na uporabo tablet zdravila Rasitrio z že pripravljeno kombinacijo, ki vsebuje enake odmerke posameznih učinkovin.

Že pripravljeno kombinacijo sme bolnik uporabljati samo, če je po titraciji odmerkov posameznih učinkovin, ki jih jemlje sočasno, že prišlo do stabilnega učinka. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki, stari 65 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več in jemljejo zdravilo Rasitrio, obstajajo podatki o povečanem tveganju za neželene dogodke v povezavi s hipotenzijo, zato je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost.

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri tej skupini bolnikov je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Starejši bolniki, stari 75 let in več

O uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, mora uporaba zdravila Rasitrio ostati omejena na tiste bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida posamezno in to ne vzbuja nobenih pomislekov glede varnosti za bolnika, zlasti glede hipotenzije. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s GFR <30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri odmerjanju zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali bolnikih s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost. Glede odmerjanja amlodipina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni nobenih priporočil (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasitrio pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasitrio je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Rasitrio se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 za druge dihidropiridinske derivate ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²);
- hiponatriemija, hiperkalcemija, simptomatska hiperurikemija in neodzivna hipokaliemija;
- huda okvara jeter;
- kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1);
- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda oblika aortne stenoze);
- hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila, lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Sistemska eritematozna lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozna lupus.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili usotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno. Če je sočasna uporaba navedenih zdravil nujno potrebna, je treba pri bolniku natančno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije elektrolitov.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Geriatrični bolniki stari 65 let in več

Pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, do katerih pri zdravljenju z zdravilom Rasitrio pride zaradi hipotenzije (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Geriatrični bolniki stari 75 let in več

O varnosti in učinkovitosti zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasitrio lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasitrio ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Rasitrio je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nasprotju pa so med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Nobenih dokazov ni, da bi zdravilo Rasitrio lahko zmanjšalo obseg ali preprečilo hiponatriemijo, ki jo sicer povzroča uporaba diuretikov. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

Okvara in presaditev ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Rasitrio, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. O uporabi pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z vrednostjo kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo ni na voljo nobenih podatkov. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurijo (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Z odmerjanjem zdravila Rasitrio bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Rasitrio kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasiurio ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazili anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasiurio takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opazajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Rasitrio

Analiza populacijske kinetike pri bolnikih s hipertenzijo ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) in v C_{max} aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odmerjanjem ustreznih zdravil s po dvema učinkovinama.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Rasitrio skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Rasitrio z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- *Dvojno zaviranje RAAS*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je uporaba kombinacije aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali z zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Močni zaviralci P-gp*

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat in AUC približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5 krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- *Grenivkin sok*

Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja

AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasitrio.

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Tudi drugi induktorji P-gp (šentjanževka) lahko zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvišanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v plazmi v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritromicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzročita zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2).

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom (\downarrow 28 %), amlodipinom (\uparrow 29 %) ali s cimetidinom (\uparrow 19 %) sta se C_{\max} ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.

- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokroma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni na voljo nobenih podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (kot sta rifampicin, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivke soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Sočasna uporaba ni priporočena

- *Litij*

Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

- *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

- *Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)*

Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

- *Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca*

Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

- *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

- *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu*

Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

- *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

- *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

- *Vitamin D in kalcijeve soli*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

- *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

- *Citotoksične zdravilne učinkovine*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

- *Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi*

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

- *Metildopa*

Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

- *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Rasitrio, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasitrio.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na RAAS, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na RAAS, se tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opažali toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, če ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Ženske zdravila Rasitrio ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio zanosi, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Rasitrio med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Rasitrio v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasitrio na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan in hidroklorotiazida do 4 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasitrio občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, zaspani, utrujeni, imajo glavobol ali navzeo, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacija aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasitrio temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasitrio, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasitrio sta hipotenzija in omotičnost. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasitrio (aliskiren, amlodipin in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasitrio.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Podatki o zdravilu Rasitrio

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi

Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi pri zdravljenju z aliskirenom med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. V kratkotrajni, dvojno aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost perifernih edemov pri jemanju zdravila Rasitrio 7,1 % v primerjavi z 8,0 % pri uporabi aliskirena/amlodipina, s 4,1 % pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in z 2,0 % pri uporabi aliskirena/hidroklorotiazida.

V kratkotrajni aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasitrio lahko pride do drugih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opazili v kliničnih študijah.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Aliskiren

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivostne reakcije
Srčne bolezni	pogosti:	omotičnost
	občasni	palpitacije, periferni edemi
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogostnost	bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**
	neznana:	
Bolezni kože in podkožja	občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo
	redki	angioedem, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	občasni	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Preiskave	pogosti	hiperkaliemija
	občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
	redki	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi

*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

**vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev RAAS (ACE ali ARB).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na RAAS, kot so zaviralci ACE in ARB.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba nezogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija: Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija

Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
redki	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
občasni	tremor, disgevzija, sinkopa, hipestezija, parestezija
zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	palpitacije
zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice
zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, rinitis
zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	tiščanje v trebuhu, navzea
občasni	bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo), suha usta
zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis, ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi s zastojem žolča)
Bolezni kože in podkožja	
občasni	alopēcija, purpura, razbarvanje kože, čezmerno znojenje, srbenje, izpuščaj, eksantem
zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	otekanje gležnjev
občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	motnje uriniranja, nikturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	edemi, utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, astenija, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	
občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Hidroklortiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Rasitrio. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hipokaliemija
pogosti	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živčevja	
redki	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
neznana	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	fotosenzitivne reakcije
zelo redki	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasitrio bi bila glede na antihipertenziven učinek kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala tudi do šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasitrio pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitvev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA54

Zdravilo Rasitrio je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Združeni učinki zaviranja RAAS, vazodilatacije zaradi delovanja kalcijevih kanalčkov in izločanja natrijevega klorida povzročajo večje znižanje krvnega tlaka kot ustrezna zdravila s kombinacijo samo dveh učinkovin.

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Pri hipertenzivnih bolnikih je pri odmerjanju zdravila Rasitrio enkrat na dan prišlo do klinično pomembnega znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka, ki se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri ambulantnem 24-urnem spremljanju krvnega tlaka so ob vsaki uri, tudi v zgodnjih jutranjih urah, opažali večje znižanje krvnega tlaka pri uporabi zdravila Rasitrio kot pri uporabi posameznih kombinacij samo dveh učinkovin.

Zdravilo Rasitrio so proučevali v dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s 1.181 bolniki, od katerih jih je ob izhodišču 773 imelo zmerno hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju 160-180 mmHg), 408 pa hudo hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju >180 mmHg). Veliko bolnikov je bilo debelih (49 %) in več kot 14 % vseh je imelo sladkorno bolezen. V prvih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja so bolniki prejeli trojno kombinacijo aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida 150/5/12,5 mg (N=308) ali pa kombinacije samo dveh učinkovin: aliskirena/hidroklorotiazida 150/12,5 mg (N=295), aliskirena/amlodipina 150/5 mg (N=282) ali amlodipina/hidroklorotiazida 5/12,5 mg (N=295). Po 4 tednih so bolnikom v nadaljnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja odmerke titrirali do 300/10/25 mg aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida, do 300/25 mg aliskirena/hidroklorotiazida, do 300/10 mg aliskirena/amlodipina oziroma do 10/25 mg amlodipina/hidroklorotiazida.

V tej študiji je zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo statistično značilno znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od izhodiščnih vrednosti za 37,9/20,6 mmHg v primerjavi z znižanjem za 31,4/18,0 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 28,0/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 30,8/17,0 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). Pri bolnikih s hudo hipertenzijo (s sistoličnim tlakom ≥ 180 mmHg) je zdravilo Rasitrio znižalo krvni tlak od izhodiščnih vrednosti za 49,5/22,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 38,1/17,6 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 33,2/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 39,9/17,8 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). V podskupini 588 bolnikov, med katerimi so bili redki stari več kot 65 let in zelo redki več kot 75 let, je uporaba kombinacije aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida (300/10/25 mg) znižala povprečne vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 39,7/21,1 mmHg od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z znižanjem za 31,3/18,74 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 25,5/12,5 mmHg uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 29,2/16,4 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg) (navedena podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, ki je bila opredeljena kot razlika ≥ 10 mmHg med posameznimi meritvami sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču ali v času meritev kasneje v poteku študije). Učinek zdravila Rasitrio so opažali že po enem tednu po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo je bil učinek zniževanja krvnega tlaka neodvisen od starosti, spola, rase, indeksa telesne mase in boleznih v povezavi s prekomerno telesno maso (metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni).

Zdravilo Rasitrio je povzročilo pomembno znižanje aktivnosti renina v plazmi (angl. plasma renin activity, PRA), in sicer za 34 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je kombinacija amlodipina s hidroklorotiazidom zvišala delovanje renina v plazmi, in sicer za 170 %. Klinični pomen drugačnega učinka na aktivnost renina v plazmi zaenkrat ni znan.

V 28 do 54-tedenski odprti študiji varnosti zdravila, so merili njegovo učinkovitost kot sekundarni cilj opazovanja. Zdravilo Rasitrio je v odmerku 300/10/25 mg v 28 do 54 tednih zdravljenja znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) za 37,3/21,8 mmHg. Učinkovitost zdravila Rasitrio je v enem letu zdravljenja ostajala enaka, pri čemer niso opazali postopnega zmanjševanja učinka.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani 36-tedenski študiji pri starejših bolnikih z neurejenim krvnim tlakom kljub zdravljenju s kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida 300/25 mg (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg, po 36 tednih zdravljenja opazili klinično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka (in sicer od znižanja srednje vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju za 15,0/8,6 mmHg po 22 tednih do znižanja za 30,8/14,1 mmHg po 36 tednih zdravljenja).

Zdravilo Rasitrio je v že zaključenih kliničnih študijah prejelo več kot 1.156 bolnikov, med njimi ga je 182 bolnikov prejelo eno leto ali več. Bolniki so zdravljeni z zdravilom Rasitrio v odmerkih do 300 mg/10 mg/25 mg dobro prenašali, pri čemer je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov podobna kot pri ustreznih kombinacijah samo dveh učinkovin z izjemo simptomatske hipotenzije. V kratkotrajni kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana s spolom, s starostjo (z izjemo simptomatske hipotenzije), z indeksom telesne mase ter z raso ali etnično pripadnostjo. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi in prehodne narave. O varnosti zdravila pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let ali imajo sočasno pomembno kardiovaskularno bolezen, je na voljo le malo podatkov. Zaradi kliničnega neželenega dogodka je zdravljenje prekinilo 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, v primerjavi z 2,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/amlodipina, z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida, in z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z amlodipinom/hidroklorotiazidom.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje RAAS na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo RAAS (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje aktivnosti renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža PRA pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na PRA zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah), s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo vrednostjo (angl. peak to trough ratio) odziva diastoličnega tlaka do 98 % pri odmerku 300 mg. Po dveh tednih so opazili 85 do 90 % izraženost največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega

tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V primerjavi z diuretikom (hidroklorotiazidom) je aliskiren v odmerku 300 mg po 12 tednih zdravljenja znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, in geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 75 let ali več (30 %) aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščno vrednost, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede PRA.

V 36-tedenski študiji, ki je vključevala 820 bolnikov z ishemično disfunkcijo levega prekata, na podlagi meritev končnega sistoličnega volumna levega prekata niso opazili nobenih razlik v preoblikovanju prekata med uporabo aliskirena in placeba, ki so ju bolniki jemali poleg osnovnih zdravil.

Skupna pogostnost kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi in oživljanja v primeru nenadne smrti je bila podobna v skupini z aliskirenom in v skupini s placebom, medtem ko so bile hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija statistično značilno bolj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s

GFR <60 ml/min/1,73 m²) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,11 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 1,00, 1,23 in z dvosmerno vrednostjo p=0,05). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (37,9 % v primerjavi s 30,2 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,0 % v primerjavi z 12,1 %), hiperkaliemiji (38,9 % v primerjavi z 28,8 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,7 % v primerjavi s 16,2 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,6 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasitrio zavira transmembranski vslop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo, amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt ali končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin, uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinuatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali z

angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravlili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje aktivnosti renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasitrio za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Po peroralnem odmerjanju že pripravljene kombinacije tablet aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v 1-2 urah, amlodipin v 8 urah in hidroklorotiazid v 2-3 urah. Hitrost in obseg absorpcije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin so podobne kot pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Rezultati študije vpliva hrane, v katerih so uporabljali tablete z že pripravljeno kombinacijo učinkovin v odmerkih 300/10/25 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob, kažejo, da hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije aliskirena iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin, pri čemer je vpliv hrane enako velik kot pri monoterapiji z aliskirenom. Hrana ne vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina in hidroklorotiazida iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin.

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Po razpoložljivih podatkih starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri).

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V prvem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Linearnost

Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju..

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Rasitrio je učinkovito antihipertenzivno zdravilo za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4 in 4.2).

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega

ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) uporaba aliskirena ni priporočena. Sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{\max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Kot je mogoče pričakovati pri spojini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida. Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Geriatrični bolniki

O sistemski izpostavljenosti zdravilu po odmerjanju zdravila Rasitrio pri geriatričnih bolnikih ni na voljo nobenih podatkov. Pri geriatričnih bolnikih (>65 let) je pri samostojnem odmerjanju aliskirena AUC za 50 % večja kot pri mladih osebah. Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri geriatričnih bolnikih je očistek amlodipina lahko nekoliko zmanjšan, tako da se povečata AUC in razpolovni čas izločanja. Iz navedenih razlogov je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost, pri odmerjanju bolnikom, ki so stari 75 let ali več, pa skrajna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci. O delovanju hidroklorotiazida pri starejših bolnikih ni specifičnih podatkov.

Pediatrična populacija (bolniki stari manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih lastnosti zdravila Rasitrio niso raziskovali. Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncah. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren/hidroklorotiazid in aliskiren/amlodipin

Nekliničnih študij toksičnega vpliva samega zdravila Rasitrio niso izvajali, saj so tovrstne študije izvedli za posamezne učinkovine.

V predkliničnih študijah so dobro opredelili profil toksičnega delovanja kombinacij aliskirena/hidroklorotiazida in aliskirena/amlodipina. Podgane so obe kombinaciji večinoma dobro prenašale. Rezultati 2-tedenske in 13-tedenske študije toksičnosti pri peroralnem odmerjanju so skladni z rezultati študij posameznih učinkovin.

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi

mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

V študijah hidroklorotiazid, ki so ga miši in podgane pred parjenjem in v celotnem obdobju gestacije prejemale s hrano, in sicer v odmerkih do 100 oziroma 4 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Navedeni odmerki hidroklorotiazida pri miših in podganah predstavljajo 19- oziroma 1,5-kratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na enoto mg/m² (za izračun so predpostavljali, da 60-kilogramski bolniku zaužije odmerek 25 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvoden koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
2 leti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
2 leti

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupno pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranja po 49x1).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranja po 49).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/730/025-036

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo rdeča, ovalna, konveksna, filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in oznako "UIU" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasitrio je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida, ki jih bolnik jemlje sočasno v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Bolniki, ki sočasno prejema aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid v obliki ločenih tablet ob istem času, lahko preidejo na uporabo tablet zdravila Rasitrio z že pripravljeno kombinacijo, ki vsebuje enake odmerke posameznih učinkovin.

Že pripravljeno kombinacijo sme bolnik uporabljati samo, če je po titraciji odmerkov posameznih učinkovin, ki jih jemlje sočasno, že prišlo do stabilnega učinka. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki, stari 65 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več in jemljejo zdravilo Rasitrio, obstajajo podatki o povečanem tveganju za neželene dogodke v povezavi s hipotenzijo, zato je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost.

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri tej skupini bolnikov je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Starejši bolniki, stari 75 let in več

O uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, mora uporaba zdravila Rasitrio ostati omejena na tiste bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida posamezno in to ne vzbuja nobenih pomislekov glede varnosti za bolnika, zlasti glede hipotenzije. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s GFR <30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri odmerjanju zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali bolnikih s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost. Glede odmerjanja amlodipina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni nobenih priporočil (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasitrio pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasitrio je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Rasitrio se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 za druge dihidropiridinske derivate ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²);
- hiponatriemija, hiperkalcemija, simptomatska hiperurikemija in neodzivna hipokaliemija;
- huda okvara jeter;
- kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1);
- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda oblika aortne stenoze);
- hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila, lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Sistemska eritematozna lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemska eritematozna lupus.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili usotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno. Če je sočasna uporaba navedenih zdravil nujno potrebna, je treba pri bolniku natančno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije elektrolitov.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Geriatrični bolniki stari 65 let in več

Pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, do katerih pri zdravljenju z zdravilom Rasitrio pride zaradi hipotenzije (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Geriatrični bolniki stari 75 let in več

O varnosti in učinkovitosti zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasitrio lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasitrio ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Rasitrio je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nasprotju pa so med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Nobenih dokazov ni, da bi zdravilo Rasitrio lahko zmanjšalo obseg ali preprečilo hiponatriemijo, ki jo sicer povzroča uporaba diuretikov. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

Okvara in presaditev ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Rasitrio, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. O uporabi pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z vrednostjo kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo ni na voljo nobenih podatkov. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurijo (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Z odmerjanjem zdravila Rasitrio bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Rasitrio kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasiurio ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opazili anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasiurio takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opazajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Rasitrio

Analiza populacijske kinetike pri bolnikih s hipertenzijo ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) in v C_{max} aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odmerjanjem ustreznih zdravil s po dvema učinkovinama.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Rasitrio skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Rasitrio z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- *Dvojno zaviranje RAAS*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je uporaba kombinacije aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali z zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Močni zaviralci P-gp*

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat in AUC približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5 krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- *Grenivkin sok*

Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja

AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasitrio.

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Tudi drugi induktorji P-gp (šentjanževka) lahko zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvišanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v plazmi v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritromicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzročita zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2).

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom (\downarrow 28 %), amlodipinom (\uparrow 29 %) ali s cimetidinom (\uparrow 19 %) sta se C_{\max} ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.

- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokroma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni na voljo nobenih podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (kot sta rifampicin, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Sočasna uporaba ni priporočena

- *Litij*

Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

- *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

- *Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)*

Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

- *Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca*

Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

- *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

- *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu*

Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

- *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

- *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

- *Vitamin D in kalcijeve soli*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

- *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

- *Citotoksične zdravilne učinkovine*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

- *Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi*

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

- *Metildopa*

Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

- *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Rasitrio, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasitrio.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na RAAS, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na RAAS, se tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, če ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Ženske zdravila Rasitrio ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio zanosi, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Rasitrio med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Rasitrio v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasitrio na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glazah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan in hidroklorotiazida do 4 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasitrio občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, zaspani, utrujeni, imajo glavobol ali navzeo, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacija aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasitrio temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasitrio, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasitrio sta hipotenzija in omotičnost. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasitrio (aliskiren, amlodipin in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasitrio.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Podatki o zdravilu Rasitrio

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi

Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi pri zdravljenju z aliskirenom med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. V kratkotrajni, dvojno aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost perifernih edemov pri jemanju zdravila Rasitrio 7,1 % v primerjavi z 8,0 % pri uporabi aliskirena/amlodipina, s 4,1 % pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in z 2,0 % pri uporabi aliskirena/hidroklorotiazida.

V kratkotrajni aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasitrio lahko pride do drugih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opažali v kliničnih študijah.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Aliskiren

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivostne reakcije
Srčne bolezni	pogosti:	omotičnost
	občasni	palpitacije, periferni edemi
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogostnost	bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**
	neznana:	
Bolezni kože in podkožja	občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo
	redki	angioedem, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	občasni	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Preiskave	pogosti	hiperkaliemija
	občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
	redki	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi

*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

**vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev RAAS (ACE ali ARB).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravilaso o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na RAAS, kot so zaviralci ACE in ARB.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba nezogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija: Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija

Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
redki	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
občasni	tremor, disgevzija, sinkopa, hipestezija, parestezija
zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	palpitacije
zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice
zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, rinitis
zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	tiščanje v trebuhu, navzea
občasni	bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo), suha usta
zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis, ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi z zastojem žolča)
Bolezni kože in podkožja	
občasni	alopēcija, purpura, razbarvanje kože, čezmerno znojenje, srbenje, izpuščaj, eksantem
zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	otekanje gležnjev
občasni	artralgiija, mialgiija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	motnje uriniranja, nikturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	edemi, utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, astenija, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	
občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Hidroklortiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Rasitrio. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hipokaliemija
pogosti	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živčevja	
redki	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
neznana	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	fotosenzitivne reakcije
zelo redki	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasiurio bi bila glede na antihipertenziven učinek kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala tudi do šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasiurio pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitvev bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA54

Zdravilo Rasitrio je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Združeni učinki zaviranja RAAS, vazodilatacije zaradi delovanja kalcijevih kanalčkov in izločanja natrijevega klorida povzročajo večje znižanje krvnega tlaka kot ustrezna zdravila s kombinacijo samo dveh učinkovin.

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Pri hipertenzivnih bolnikih je pri odmerjanju zdravila Rasitrio enkrat na dan prišlo do klinično pomembnega znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka, ki se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri ambulantnem 24-urnem spremljanju krvnega tlaka so ob vsaki uri, tudi v zgodnjih jutranjih urah, opažali večje znižanje krvnega tlaka pri uporabi zdravila Rasitrio kot pri uporabi posameznih kombinacij samo dveh učinkovin.

Zdravilo Rasitrio so proučevali v dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s 1.181 bolniki, od katerih jih je ob izhodišču 773 imelo zmerno hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju 160-180 mmHg), 408 pa hudo hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju >180 mmHg). Veliko bolnikov je bilo debelih (49 %) in več kot 14 % vseh je imelo sladkorno bolezen. V prvih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja so bolniki prejeli trojno kombinacijo aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida 150/5/12,5 mg (N=308) ali pa kombinacije samo dveh učinkovin: aliskirena/hidroklorotiazida 150/12,5 mg (N=295), aliskirena/amlodipina 150/5 mg (N=282) ali amlodipina/hidroklorotiazida 5/12,5 mg (N=295). Po 4 tednih so bolnikom v nadaljnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja odmerke titrirali do 300/10/25 mg aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida, do 300/25 mg aliskirena/hidroklorotiazida, do 300/10 mg aliskirena/amlodipina oziroma do 10/25 mg amlodipina/hidroklorotiazida.

V tej študiji je zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo statistično značilno znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od izhodiščnih vrednosti za 37,9/20,6 mmHg v primerjavi z znižanjem za 31,4/18,0 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 28,0/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 30,8/17,0 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). Pri bolnikih s hudo hipertenzijo (s sistoličnim tlakom ≥ 180 mmHg) je zdravilo Rasitrio znižalo krvni tlak od izhodiščnih vrednosti za 49,5/22,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 38,1/17,6 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 33,2/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 39,9/17,8 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). V podskupini 588 bolnikov, med katerimi so bili redki stari več kot 65 let in zelo redki več kot 75 let, je uporaba kombinacije aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida (300/10/25 mg) znižala povprečne vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 39,7/21,1 mmHg od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z znižanjem za 31,3/18,74 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 25,5/12,5 mmHg uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 29,2/16,4 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg) (navedena podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, ki je bila opredeljena kot razlika ≥ 10 mmHg med posameznimi meritvami sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču ali v času meritev kasneje v poteku študije). Učinek zdravila Rasitrio so opažali že po enem tednu po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo je bil učinek zniževanja krvnega tlaka neodvisen od starosti, spola, rase, indeksa telesne mase in boleznih v povezavi s prekomerno telesno maso (metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni).

Zdravilo Rasitrio je povzročilo pomembno znižanje aktivnosti renina v plazmi (angl. plasma renin activity, PRA), in sicer za 34 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je kombinacija amlodipina s hidroklorotiazidom zvišala delovanje renina v plazmi, in sicer za 170 %. Klinični pomen drugačnega učinka na aktivnost renina v plazmi zaenkrat ni znan.

V 28 do 54-tedenski odprti študiji varnosti zdravila, so merili njegovo učinkovitost kot sekundarni cilj opazovanja. Zdravilo Rasitrio je v odmerku 300/10/25 mg v 28 do 54 tednih zdravljenja znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) za 37,3/21,8 mmHg. Učinkovitost zdravila Rasitrio je v enem letu zdravljenja ostajala enaka, pri čemer niso opazali postopnega zmanjševanja učinka.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani 36-tedenski študiji pri starejših bolnikih z neurejenim krvnim tlakom kljub zdravljenju s kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida 300/25 mg (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg, po 36 tednih zdravljenja opazili klinično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka (in sicer od znižanja srednje vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju za 15,0/8,6 mmHg po 22 tednih do znižanja za 30,8/14,1 mmHg po 36 tednih zdravljenja).

Zdravilo Rasitrio je v že zaključenih kliničnih študijah prejelo več kot 1.156 bolnikov, med njimi ga je 182 bolnikov prejelo eno leto ali več. Bolniki so zdravljeni z zdravilom Rasitrio v odmerkih do 300 mg/10 mg/25 mg dobro prenašali, pri čemer je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov podobna kot pri ustreznih kombinacijah samo dveh učinkovin z izjemo simptomatske hipotenzije. V kratkotrajni kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana s spolom, s starostjo (z izjemo simptomatske hipotenzije), z indeksom telesne mase ter z raso ali etnično pripadnostjo. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi in prehodne narave. O varnosti zdravila pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let ali imajo sočasno pomembno kardiovaskularno bolezen, je na voljo le malo podatkov. Zaradi kliničnega neželenega dogodka je zdravljenje prekinilo 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, v primerjavi z 2,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/amlodipina, z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida, in z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z amlodipinom/hidroklorotiazidom.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje RAAS na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo RAAS (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje aktivnosti renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža PRA pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na PRA zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah), s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo vrednostjo (angl. peak to trough ratio) odziva diastoličnega tlaka do 98 % pri odmerku 300 mg. Po dveh tednih so opazili 85 do 90 % izraženost največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega

tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V primerjavi z diuretikom (hidroklorotiazidom) je aliskiren v odmerku 300 mg po 12 tednih zdravljenja znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, in geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 75 let ali več (30 %) aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščno vrednost, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede PRA.

V 36-tedenski študiji, ki je vključevala 820 bolnikov z ishemično disfunkcijo levega prekata, na podlagi meritev končnega sistoličnega volumna levega prekata niso opazili nobenih razlik v preoblikovanju prekata med uporabo aliskirena in placeba, ki so ju bolniki jemali poleg osnovnih zdravil.

Skupna pogostnost kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi in oživljanja v primeru nenadne smrti je bila podobna v skupini z aliskirenom in v skupini s placebom, medtem ko so bile hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija statistično značilno bolj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s

GFR <60 ml/min/1,73 m²) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,11 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 1,00, 1,23 in z dvosmerno vrednostjo p=0,05). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (37,9 % v primerjavi s 30,2 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,0 % v primerjavi z 12,1 %), hiperkaliemiji (38,9 % v primerjavi z 28,8 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,7 % v primerjavi s 16,2 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,6 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasitrio zavira transmembranski vslop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo, amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt ali končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin, uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinuatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali z

angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravlili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje aktivnosti renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasitrio za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Po peroralnem odmerjanju že pripravljene kombinacije tablet aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v 1-2 urah, amlodipin v 8 urah in hidroklorotiazid v 2-3 urah. Hitrost in obseg absorpcije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin so podobne kot pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Rezultati študije vpliva hrane, v katerih so uporabljali tablete z že pripravljeno kombinacijo učinkovin v odmerkih 300/10/25 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob, kažejo, da hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije aliskirena iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin, pri čemer je vpliv hrane enako velik kot pri monoterapiji z aliskirenom. Hrana ne vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina in hidroklorotiazida iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin.

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Po razpoložljivih podatkih starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri).

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V prvem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Linearnost

Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju..

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Rasitrio je učinkovito antihipertenzivno zdravilo za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 4.2).

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega

ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) uporaba aliskirena ni priporočena. Sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{\max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Kot je mogoče pričakovati pri spojini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida. Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Geriatrični bolniki

O sistemski izpostavljenosti zdravilu po odmerjanju zdravila Rasitrio pri geriatričnih bolnikih ni na voljo nobenih podatkov. Pri geriatričnih bolnikih (>65 let) je pri samostojnem odmerjanju aliskirena AUC za 50 % večja kot pri mladih osebah. Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri geriatričnih bolnikih je očistek amlodipina lahko nekoliko zmanjšan, tako da se povečata AUC in razpolovni čas izločanja. Iz navedenih razlogov je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost, pri odmerjanju bolnikom, ki so stari 75 let ali več, pa skrajna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci. O delovanju hidroklorotiazida pri starejših bolnikih ni specifičnih podatkov.

Pediatrična populacija (bolniki stari manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih lastnosti zdravila Rasitrio niso raziskovali. Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncah. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren/hidroklorotiazid in aliskiren/amlodipin

Nekliničnih študij toksičnega vpliva samega zdravila Rasitrio niso izvajali, saj so tovrstne študije izvedli za posamezne učinkovine.

V predkliničnih študijah so dobro opredelili profil toksičnega delovanja kombinacij aliskirena/hidroklorotiazida in aliskirena/amlodipina. Podgane so obe kombinaciji večinoma dobro prenašale. Rezultati 2-tedenske in 13-tedenske študije toksičnosti pri peroralnem odmerjanju so skladni z rezultati študij posameznih učinkovin.

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi

mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

V študijah hidroklorotiazid, ki so ga miši in podgane pred parjenjem in v celotnem obdobju gestacije prejemale s hrano, in sicer v odmerkih do 100 oziroma 4 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Navedeni odmerki hidroklorotiazida pri miših in podganah predstavljajo 19- oziroma 1,5-kratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na enoto mg/m² (za izračun so predpostavljali, da 60-kilogramski bolniku zaužije odmerek 25 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
2 leti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
2 leti

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupno pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranja po 49x1).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranja po 49).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/730/037-048

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rjava, ovalna, konveksna, filmsko obložena tableta z zaobljenimi robovi in oznako "VIV" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rasitrio je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije kot nadomestno zdravljenje pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je ustrezno urejen z uporabo kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida, ki jih bolnik jemlje sočasno v odmerkih, ki so enaki kot v kombiniranem zdravilu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Bolniki, ki sočasno prejema aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid v obliki ločenih tablet ob istem času, lahko preidejo na uporabo tablet zdravila Rasitrio z že pripravljeno kombinacijo, ki vsebuje enake odmerke posameznih učinkovin.

Že pripravljeno kombinacijo sme bolnik uporabljati samo, če je po titraciji odmerkov posameznih učinkovin, ki jih jemlje sočasno, že prišlo do stabilnega učinka. Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku in njegovemu kliničnemu odzivu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki, stari 65 let ali več

Pri bolnikih, ki so stari 65 let ali več in jemljejo zdravilo Rasitrio, obstajajo podatki o povečanem tveganju za neželene dogodke v povezavi s hipotenzijo, zato je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost.

Priporočeni začetni odmerek aliskirena pri tej skupini bolnikov je 150 mg. Pri večini starejših bolnikov po povečanju odmerka na 300 mg ni opaznega klinično pomembnega dodatnega znižanja krvnega tlaka.

Starejši bolniki, stari 75 let in več

O uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, mora uporaba zdravila Rasitrio ostati omejena na tiste bolnike, pri katerih je krvni tlak ustrezno urejen s sočasno uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida posamezno in to ne vzbuja nobenih pomislekov glede varnosti za bolnika, zlasti glede hipotenzije. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.4, 4.8, 5.1 in 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic (z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² oziroma 59-30 ml/min/1,73 m²) začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano za uporabo pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s GFR <30 ml/min/1,73 m²). Sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev encima angiotenzinske konvertaze ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Pri odmerjanju zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali bolnikih s progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost. Glede odmerjanja amlodipina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ni nobenih priporočil (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Rasitrio pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba pogoltniti cele z malo vode. Zdravilo Rasitrio je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Zdravila Rasitrio se ne sme jemati skupaj z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 za druge dihidropiridinske derivate ali za druge sulfonamidne snovi;
- anamneza angioedema zaradi aliskirena;
- dedni ali idiopatski angioedem;
- drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6);
- anurija;
- huda okvara ledvic (hitrost glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²);
- hiponatriemija, hiperkalcemija, simptomatska hiperurikemija in neodzivna hipokaliemija;
- huda okvara jeter;
- kontraindicirana je sočasna uporaba aliskirena s ciklosporinom in z itrakonazolom, ki sta zelo močna zaviralca P-glikoproteina (P-gp), in z drugimi močnimi zaviralci P-gp (na primer s kinidinom) (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je kontraindicirana sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.5 in 5.1);
- huda hipotenzija;
- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega kanala levega prekata (npr. huda oblika aortne stenoze);
- hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

V primeru hude ali persistentne driske je treba zdravljenje z zdravilom Rasitrio prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri uporabi kateregakoli antihipertenzivnega zdravila, lahko prekomerno znižanje krvnega tlaka pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali ishemično kardiovaskularno boleznijo povzroči miokardni infarkt ali možgansko kap.

Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida.

Pri bolnikih lahko pride do preobčutljivostnih reakcij na hidroklorotiazid, vendar je verjetnost večja pri bolnikih z alergijo in astmo.

Sistemi eritematozni lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, poslabšajo ali aktivirajo sistemski eritematozni lupus.

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili usotovljeni.

Dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system)

Pri dovetnejših osebah so poročali o hipotenziji, sinkopi, možganski kapi, hiperkaliemiji in spremembah ledvične funkcije (vključno z akutno odpovedjo ledvic), zlasti pri uporabi kombinacije zdravil, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (glejte poglavje 5.1). Iz tega razloga dvojno zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron s kombinirano uporabo aliskirena z zaviralcem ACE ali z zaviralcem angiotenzinskih receptorjev II ni priporočeno. Če je sočasna uporaba navedenih zdravil nujno potrebna, je treba pri bolniku natančno spremljati krvni tlak, ledvično funkcijo in koncentracije elektrolitov.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Geriatrični bolniki stari 65 let in več

Pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih, ki so imeli nezapleteno hipertenzijo in so prejeli zdravilo Rasitrio, je do simptomatske hipotenzije prišlo bolj pogosto kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo samo dveh učinkovin: aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, do katerih pri zdravljenju z zdravilom Rasitrio pride zaradi hipotenzije (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Geriatrični bolniki stari 75 let in več

O varnosti in učinkovitosti zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je na voljo zelo malo podatkov. Pri uporabi je priporočena skrajna previdnost, ki vključuje tudi pogostejše merjenje krvnega tlaka (glejte poglavja 4.2, 4.8, 5.1 in 5.2).

Srčno popuščanje

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih s srčnim popuščanjem ni na voljo nobenih podatkov glede kardiovaskularne umrljivosti in obolevnosti (glejte poglavje 5.1).

Previdnost je potrebna pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo srčno popuščanje in se zdravijo s furosemidom ali torasemidom (glejte poglavje 4.5).

Tveganje za simptomatsko hipotenzijo

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Rasitrio lahko pride do simptomatske hipotenzije v naslednjih primerih:

- pri bolnikih z izrazito hipovolemijo ali pri bolnikih s primanjkljajem natrija (na primer pri tistih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov) ali
- pri kombinirani uporabi aliskirena in drugih zdravil, ki delujejo na RAAS.

Hipovolemijo ali primanjkljaj natrija je treba odpraviti pred dajanjem zdravila Rasitrio ali pa je treba zdravljenje uvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Elektrolitsko neravnovesje

Zdravljenje z zdravilom Rasitrio je mogoče uvesti šele po korekciji hipokaliemije in morebitne sočasne hipomagneziemije. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija ali pa se poslabša že prisotna hipokaliemija. Pri bolnikih z boleznimi, pri katerih prihaja do povečanih izgub kalija, na primer z nefropatijami z izgubo soli ali s prerrenalno (kardiogeno) okvaro delovanja ledvic, je pri uporabi tiazidnih diuretikov potrebna previdnost. Če se hipokaliemija pojavi v času zdravljenja s hidroklorotiazidom, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti, dokler ni ravnovesje kalija stabilno.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov lahko pride do hipokaliemije. Tveganje za hipokaliemijo je večje pri bolnikih s cirozo jeter, pri bolnikih, pri katerih pride do obilnega izločanja urina, pri bolnikih, ki ne zaužijejo dovolj elektrolitov, in pri bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali kortikotropin (ACTH) (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nasprotju pa so med izkušnjami v obdobju trženja z aliskirenom opažali zvišanje koncentracije kalija v serumu, ki jo je morda sprožila sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, ali nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba neizogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic, vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana (glejte poglavja 4.3, 4.5 in 4.8).

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavita hiponatriemija in hipokloremična alkalozna ali pa se že prisotna hiponatriemija poslabša. Opažali so hiponatriemijo skupaj z nevrološkimi simptomi (z navzeo, progresivno dezorientiranostjo, apatijo). Zdravljenje s hidroklorotiazidom je mogoče uvesti šele po korekciji že prisotne hiponatriemije. Če se v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio razvije huda ali nenadna hiponatriemija, je treba zdravljenje prekiniti do normalizacije vrednosti natrija v krvi.

Vse bolnike, ki prejemajo tiazidne diuretike, je treba periodično spremljati glede neravnovesja elektrolitov, zlasti kalija, natrija in magnezija.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Nobenih dokazov ni, da bi zdravilo Rasitrio lahko zmanjšalo obseg ali preprečilo hiponatriemijo, ki jo sicer povzroča uporaba diuretikov. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in ga ni treba zdraviti.

Okvara in presaditev ledvic

Pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic lahko tiazidni diuretiki izzovejo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro ledvic, ki jemljejo zdravilo Rasitrio, je priporočljivo periodično kontrolirati koncentracije elektrolitov v serumu, vključno s koncentracijami kalija, kreatinina in sečne kisline. O uporabi pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z vrednostjo kreatinin v serumu $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oziroma $1,70 \text{ mg/dl}$ pri ženskah in $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oziroma $2,00 \text{ mg/dl}$ pri moških in/ali z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pri bolnikih, ki so se že zdravili z dializo, pri bolnikih z nefrotskim sindromom ali z renovaskularno hipertenzijo ni na voljo nobenih podatkov. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro ledvic (z GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ali anurijo (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati odmerkov.

Kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z drugimi boleznimi, zaradi katerih so bolj nagnjeni k slabšemu delovanju ledvic, kot so hipovolemija (na primer zaradi izgube krvi, hude ali dolgotrajne diareje, dolgotrajnega bruhanja in podobno), bolezni srca, jeter, sladkorna bolezen ali bolezen ledvic. Pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev ACE ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II kontraindicirana. Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem, ki so jemali aliskiren, opisovali akutno ledvično odpoved, ki je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V primeru, da pride do kakršnihkoli znakov odpovedi ledvic, je treba jemanje aliskirena nemudoma prekiniti.

Z odmerjanjem zdravila Rasitrio bolnikom po nedavni presaditvi ledvice ni nobenih izkušenj, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri hipertenzivnih bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Pri uporabi zdravila Rasitrio pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter ali progresivno boleznijo jeter je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Stenoza aortne in mitralne zaklopke ter obstruktivna hipertrofična kardiomiopatija

Tako kot pri uporabi drugih vazodilatatorjev je potrebna posebna previdnost pri uporabi amlodipina pri bolnikih s stenozo aortne ali mitralne zaklopke ali z obstruktivno hipertrofično kardiomiopatijo.

Metabolični in endokrini učinki

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko vplivajo na toleranco za glukozo in zvišajo koncentracije holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Včasih je bolnikom s sladkorno boleznijo v času zdravljenja z zdravilom Rasitrio treba prilagoditi odmerjanje insulina ali peroralnih hipoglikemičnih zdravil. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je sočasna uporaba zdravila Rasitrio in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je pri bolnikih s simptomatsko hiperurikemijo uporaba zdravila Rasitrio kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Hidroklorotiazid lahko z zmanjševanjem izločanja sečne kisline iz telesa zviša njeno koncentracijo v serumu in povzroči ali poslabša že prisotno hiperurikemijo ter izzove protin pri bolnikih, ki so k temu nagnjeni.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in lahko povzročijo občasno rahlo zvišanje koncentracije kalcija v serumu brez znanih motenj presnove kalcija. Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hiperkalcemijo in ga je mogoče uporabljati šele po korekciji morebitne že prisotne hiperkalcemije. Če pride med zdravljenjem do razvoja hiperkalcemije, je treba uporabo zdravila Rasitrio prekiniti. V času zdravljenja s tiazidi je treba periodično spremljati koncentracijo kalcija v serumu. Znatna hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred opravljanjem preiskav delovanja obščitnice je treba prekiniti jemanje tiazidov.

Stenoza ledvične arterije

Pri bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije oziroma bolnikih s stenozo ledvične arterije v primeru solitarne ledvice o uporabi zdravila Rasiurio ni na voljo podatkov iz kontroliranih kliničnih študij. Vendar pa tako kot pri uporabi drugih zdravil, ki delujejo na RAAS, pri uporabi aliskirena pri bolnikih, ki imajo stenozo ledvične arterije, obstaja povečano tveganje za ledvično insuficienco, vključno z akutno ledvično odpovedjo. Zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost. V primeru ledvične odpovedi je treba z zdravljenjem prekiniti.

Anafilaktične reakcije in angioedem

V obdobju trženja zdravila so opažali anafilaktične reakcije v času zdravljenja z aliskirenom (glejte poglavje 4.8). Kot pri drugih zdravilih, ki delujejo na sistem renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), so tudi pri bolnikih, zdravljenih z aliskirenom, opisovali angioedem oziroma simptome, ki kažejo na angioedem (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika).

Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev sistema renin-angiotenzin-aldosteron (zaviralcev angiotenzinske konvertaze ali zaviralcev angiotenzinskih receptorjev) (glejte poglavje 4.8).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8).

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so nagnjeni k preobčutljivosti.

Pri bolnikih, ki so že imeli angioedem, je lahko tveganje za angioedem med zdravljenjem z aliskirenom povečano (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Pri predpisovanju aliskirena bolnikom, ki so že imeli angioedem, je zato potrebna previdnost. Poleg tega je treba take bolnike med zdravljenjem skrbno spremljati (glejte poglavje 4.8), zlasti na začetku zdravljenja.

Če pride do anafilaktične reakcije ali angioedema, je treba zdravljenje z zdravilom Rasiurio takoj prekiniti in poskrbeti za ustrezno zdravljenje in spremljanje bolnika, dokler znaki in simptomi niso v celoti in trajno odpravljeni. Bolnikom je treba naročiti, da zdravnika takoj obvestijo o kakršnihkoli znakih, ki kažejo na alergijsko reakcijo, zlasti če opažajo težave pri dihanju ali požiranju, otekanje v obraz, okončine, oči, ustnice ali jezik. Kadar so zajeti jezik, glotis ali grlo, mora bolnik dobiti adrenalin. Poleg tega je treba izvajati vse potrebne ukrepe za vzdrževanje odprtih dihalnih poti.

Fotosenzitivnost

Pri uporabi tiazidnih diuretikov so opisovali primere fotosenzitivnostnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pride do fotosenzitivnostne reakcije, je priporočena prekinitve zdravljenja. Če je ponovna uvedba diuretika neizogibna, je priporočena zaščita izpostavljenih predelov kože pred soncem ali umetno svetlobo UVA.

Akutni glavkom zaprtega zakotja

Hidroklorotiazid je sulfonamid, ki je povezan z idiosinkratično reakcijo, ki povzroča akutno prehodno kratkovidnost in akutni glavkom zaprtega zakotja. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečine v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če intraokularni tlak ostane nekontroliran, je treba razmisliti o takojšnjem medikamentnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Informacije o medsebojnem delovanju zdravila Rasitrio

Analiza populacijske kinetike pri bolnikih s hipertenzijo ni pokazala klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti (AUC) in v C_{max} aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida v stanju dinamičnega ravnovesja v primerjavi z odmerjanjem ustreznih zdravil s po dvema učinkovinama.

Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu: Izgubljanje kalija zaradi hidroklorotiazida je omejeno zaradi delovanja aliskirena, ki varčuje s kalijem. Vendar je mogoče pričakovati, da bo uporaba drugih zdravil, ki povzročajo izgubljanje kalija in hipokaliemijo (na primer diuretikov, ki spodbujajo izločanje kalija, kortikosteroidov, odvajal, kortikotropina (ACTH), amfotericina, karbenoksolona, penicilina G, derivatov salicilne kisline), še stopnjevala učinek hidroklorotiazida na koncentracijo kalija v serumu. V nasprotju pa sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Zdravila, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu: Pri uporabi zdravila Rasitrio skupaj z zdravili, na katera vplivajo motnje koncentracije kalija v serumu (na primer z glikozidi digitalisa in antiaritmiki), je priporočeno periodično spremljanje koncentracije kalija v serumu.

Nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (z zaviralci COX-2), acetilsalicilno kislino in neselektivnimi NSAIDs: Tako kot druga zdravila, ki vplivajo na sistem renin-angiotenzin, lahko nesteroidna protivnetna zdravila zmanjšajo antihipertenzivno delovanje aliskirena. Nesteroidna protivnetna zdravila lahko oslabijo diuretično in antihipertenzivno delovanje hidroklorotiazida.

Sočasna uporaba aliskirena in hidroklorotiazida z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili lahko pri nekaterih bolnikih z oslabiljenim delovanjem ledvic (pri dehidriranih ali starejših bolnikih) povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, ki je običajno reverzibilna. Zato je pri uporabi zdravila Rasitrio z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, posebno pri starejših bolnikih, potrebna previdnost.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z aliskirenom

Kontraindicirana zdravila (glejte poglavje 4.3)

- *Dvojno zaviranje RAAS*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je uporaba kombinacije aliskirena z zaviralci angiotenzinskih receptorjev II ali z zaviralci angiotenzinske konvertaze kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Močni zaviralci P-gp*

V študiji medsebojnega delovanja zdravil z enkratnim odmerjanjem pri zdravih osebah se je pokazalo, da ciklosporin (200 in 600 mg) zviša C_{max} aliskirena (75 mg) približno 2,5-krat in AUC približno 5-krat. Zvišanje je lahko še večje pri višjih odmerkih aliskirena. Pri zdravih osebah itrakonazol (100 mg) zviša AUC in C_{max} aliskirena (150 mg) za 6,5 krat in zviša njegovo C_{max} za 5,8-krat. Zato je sočasna uporaba aliskirena in močnih zaviralcev P-gp kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zdravila, ki se jih ne priporoča (glejte poglavje 4.2)

- *Grenivkin sok*

Uživanje grenivkega soka z aliskirenom je zmanjšalo AUC in znižalo C_{max} aliskirena. Sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 150 mg je zmanjšala AUC aliskirena za 61 %, sočasna uporaba z aliskirenom v odmerku 300 mg pa je zmanjšala AUC aliskirena za 38 %. Do navedenega zmanjšanja

AUC verjetno pride zato, ker grenivkin sok v gastrointestinalnem traktu zavira privzem aliskirena preko polipeptidnega prenašalca za organske anione. Ker bi torej lahko prišlo do zmanjšanja terapevtskega učinka, se grenivkinega soka ne sme uživati skupaj z zdravilom Rasitrio.

Zdravila, pri katerih je potrebna previdnost pri sočasni uporabi

- *Interakcije povezane s P-gp*

V predkliničnih študijah so ugotovili, da predstavlja MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) najpomembnejši izlivni sistem pri absorpciji aliskirena v črevesju in njegovem izločanju z žolčem. V klinični študiji je rifampicin, ki je induktor P-gp, zmanjšal biološko uporabnost aliskirena za približno 50 %. Tudi drugi induktorji P-gp (šentjanževka) lahko zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena. Čeprav tega niso proučevali pri aliskirenu, je znano, da P-gp tudi uravnava privzem različnih snovi v tkiva in da zaviralci P-gp lahko povečajo razmerje koncentracij med tkivi in plazmo. Zato lahko zaviralci P-gp povišajo koncentracije v tkivih bolj kot koncentracije v plazmi. Možnost interakcij na mestu P-gp je verjetno odvisna od stopnje zaviranja tega prenašalca.

- *Zmerni zaviralci P-gp*

Sočasna uporaba ketokonazola (200 mg) ali verapamila (240 mg) z aliskirenom (300 mg) je povzročila zvišanje AUC aliskirena za 76 % oziroma 97 %. Pričakovani obseg sprememb v koncentracijah aliskirena v plazmi v prisotnosti ketokonazola ali verapamila se giblje v okviru, ki bi ga dosegli s podvojenim odmerjanjem aliskirena. V kontroliranih kliničnih preskušanjih so ugotovili, da so preiskovanci dobro prenašali odmerke aliskirena tudi do 600 mg oziroma odmerke, ki so bili dvakrat višji od najvišjega priporočenega terapevtskega odmerka. Predklinične študije kažejo, da sočasna uporaba aliskirena in ketokonazola zveča absorpcijo aliskirena v prebavilih in zmanjša izločanje z žolčem. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi aliskirena s ketokonazolom, z verapamilom ali z drugimi zmernimi zaviralci P-gp (s klaritromicinom, s telitromicinom, z eritromicinom, z amiodaronom).

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu*

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki vplivajo na RAAS, nesteroidnih protivnetnih zdravil ali zdravil, ki zvišujejo koncentracijo kalija v serumu (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, nadomestkov kalija, nadomestkov soli s kalijem, heparina) lahko povzroča zvišanje koncentracije kalija v serumu. Če je sočasna uporaba zdravila, ki vpliva na koncentracijo kalija v serumu neizogibna, je priporočena previdnost. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

- *Furosemid in torasemid*

Sočasna peroralna uporaba aliskirena in furosemida ni vplivala na farmakokinetiko aliskirena, je pa zmanjšala izpostavljenost furosemidu za 20-30 % (vpliva aliskirena na intramuskularno ali intravensko aplicirani furosemid niso raziskali). Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je sočasna uporaba več odmerkov furosemida (60 mg/dan) sočasno z aliskirenom (300 mg/dan) v prvih 4 urah zmanjšala izločanje natrija z urinom za 31 %, celoten volumen urina pa za 24 % v primerjavi z uporabo samo furosemida. Pri bolnikih, ki so sočasno prejeli furosemid in aliskiren v odmerku 300 mg, je bila povprečna telesna masa (84,6 kg) večja kot pri bolnikih, ki so prejeli samo furosemid (83,4 kg). Pri uporabi aliskirena v odmerku 150 mg/dan so opazili manjše spremembe farmakokinetike in učinkovitosti furosemida.

Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo, da so po sočasnem odmerjanju z aliskirenom uporabljali višje odmerke torasemida. Znano je, da izločanje torasemida skozi ledvice posredujejo prenašalci organskih anionov (angl. organic anion transporters, OAT). Aliskiren se le v majhni meri izloča skozi ledvice in po peroralnem odmerjanju je mogoče v urinu prestreči samo 0,6 % odmerka aliskirena (glejte poglavje 5.2). Ker pa so dokazali, da je aliskiren substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov 1A2 (OATP1A2) (glejte možnost medsebojnega delovanja z zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov), obstaja možnost, da aliskiren z oviranjem procesa absorpcije znižuje izpostavljenost torasemidu v plazmi.

Zato je pri bolnikih, ki prejemajo tako aliskiren kot peroralni furosemid ali torasemid, pri uvedbi in prilagajanju zdravljenja s furosemidom, s torasemidom ali z aliskirenom priporočljivo spremljanje učinkov furosemida oziroma torasemida, da ne bi prišlo do sprememb volumna zunajceličnih tekočin in možnosti volumske preobremenitve (glejte poglavje 4.4).

- *Varfarin*

Učinkov aliskirena na farmakokinetične lastnosti varfarina niso ocenjevali.

- *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, da obroki (z veliko ali z majhno vsebnostjo maščob) bistveno zmanjšajo absorpcijo aliskirena (glejte poglavje 4.2).

Zdravila brez interakcij z zdravilom Rasilamlo

- Med učinkovinami, ki so jih raziskovali v kliničnih farmakokinetičnih študijah aliskirena, so acenokumarol, atenolol, celekoksib, pioglitazon, alopurinol, izosorbid-5-mononitrat in hidroklorotiazid. Pri teh učinkovinah niso ugotovili nobenih interakcij.

- Ob sočasni uporabi aliskirena z metforminom (\downarrow 28 %), amlodipinom (\uparrow 29 %) ali s cimetidinom (\uparrow 19 %) sta se C_{\max} ali AUC aliskirena spremenila za 20 % do 30 %. Pri sočasni uporabi z atorvastatinom sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvišala za 50 %. Sočasna uporaba aliskirena ni pomembno vplivala na farmakokinetične lastnosti atorvastatina, metformina in amlodipina. Iz tega razloga pri sočasni uporabi ni treba prilagajati odmerkov aliskirena oziroma navedenih zdravil.

- Aliskiren lahko nekoliko zmanjša biološko uporabnost digoksina in verapamila.

- *Medsebojno delovanje s CYP450*

Aliskiren ne zavira izoencimov CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A). Aliskiren ne inducira CYP3A4. Zato ni pričakovati, da bi aliskiren vplival na sistemsko izpostavljenost učinkovinam, ki zavirajo ali inducirajo te encime oziroma so njihovi substrati. Aliskiren se v zelo majhni meri presnavlja z encimi citokroma P450. Zato ni pričakovati interakcij zaradi zaviranja ali indukcije izoencimov CYP450. Vendar zaviralci CYP3A4 pogosto vplivajo tudi na P-gp. Zato je mogoče pričakovati povečano izpostavljenost aliskirenu v času sočasne uporabe tistih zaviralcev CYP3A4, ki zavirajo tudi P-gp (glejte druge navedbe v povezavi s P-gp v poglavju 4.5).

- *Substrati P-gp ali šibki zaviralci P-gp*

Z atenololom, z digoksinom, z amlodipinom in s cimetidinom niso opažali pomembnega medsebojnega delovanja. Pri sočasni uporabi atorvastatina (80 mg) in aliskirena (300 mg) sta se AUC in C_{\max} aliskirena v stanju dinamičnega ravnovesja zvečali za 50 %. Na poskusnih živalih se je pokazalo, da je P-gp glavna determinanta biološke uporabnosti aliskirena. Zato lahko induktorji P-gp (šentjanževka, rifampicin) zmanjšajo biološko uporabnost aliskirena.

- *Zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov*

Rezultati predkliničnih raziskav kažejo, da bi bil aliskiren lahko substrat polipeptidnega prenašalca organskih anionov, zato obstaja pri sočasni uporabi možnost medsebojnega delovanja med zaviralci polipeptidnega prenašalca organskih anionov in aliskirenom (glejte medsebojno delovanje z grenivkinim sokom).

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil z amlodipinom

Vpliv drugih zdravil na amlodipin

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejšje pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

- *Induktorji CYP3A4*

O vplivu induktorjev CYP3A4 na amlodipin ni na voljo nobenih podatkov. Sočasna uporaba induktorjev CYP3A4 (kot sta rifampicin, *Hypericum perforatum*) lahko zniža koncentracijo amlodipina v plazmi. Pri sočasni uporabi amlodipina in induktorjev CYP3A4 je potrebna previdnost.

- *Grenivkin sok*

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

- *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vpliv amlodipina na druga zdravila

- Zniževanje krvnega tlaka, ki ga povzroča amlodipin, se sešteva z zniževanjem krvnega tlaka, ki ga povzročajo druga antihipertenzivna zdravila.

- Pri večkratnem sočasnem odmerjanju amlodipina 10 mg in simvastatina 80 mg je prišlo do 77 % večje izpostavljenosti simvastatinu kot pri odmerjanju samo simvastatina. Pri bolnikih, ki prejemajo amlodipin, je priporočeno znižati odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

Brez interakcij

- V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina ali ciklosporina.

Informacije o medsebojnem delovanju zdravil s hidroklorotiazidom

Naslednja zdravila lahko pri sočasni uporabi medsebojno delujejo s tiazidnimi diuretiki:

Sočasna uporaba ni priporočena

- *Litij*

Tiazidi zmanjšujejo ledvični očistek litija, zato zaradi hidroklorotiazida lahko pride do večjega tveganja za toksičnost litija. Sočasna uporaba litija in hidroklorotiazida ni priporočena. Če se izkaže, da je uporaba navedene kombinacije nujna, je v času sočasne uporabe priporočeno skrbno spremljanje koncentracije litija v serumu.

Med sočasno uporabo je potrebna previdnost

- *Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov in snovi, ki prav tako znižujejo krvni tlak (na primer z zmanjševanjem aktivnosti simpatičnega centralnega živčevja ali z direktno vazodilatacijo) lahko okrepi ortostatsko hipotenzijo.

- *Amantadin*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo tveganje za neželene učinke, ki jih povzroča amantadin.

- *Antidiabetična zdravila (npr. insulin in peroralni antidiabetiki)*

Tiazidi lahko vplivajo na toleranco za glukozo. Včasih je treba prilagoditi odmerek antidiabetičnega zdravila (glejte poglavje 4.4). Pri uporabi metformina je potrebna previdnost zaradi tveganja za laktacidozo, ki jo lahko sproži morebitna odpoved delovanja ledvic, povezana s hidroklorotiazidom.

- *Antiholinergične zdravilne učinkovine in druga zdravila, ki vplivajo na motiliteto želodca*

Antiholinergične zdravilne učinkovine (na primer atropin, biperiden) lahko povečajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa, verjetno zaradi zmanjšanja motilitete prebavil in hitrosti praznjenja želodca. Nasprotno pa predvidevajo, da prokinetične snovi, kot je cisaprid, lahko zmanjšajo biološko uporabnost diuretikov tiazidnega tipa.

- *Zdravila za zdravljenje protina*

Ker hidroklorotiazid lahko zviša koncentracijo sečne kisline v serumu, je včasih treba prilagoditi odmerjanje urikozurikov. Včasih je treba zvišati odmerek probenecida ali sulfipirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča pogostost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

- *Zdravila, ki lahko sprožijo torsades de pointes*

Zaradi nevarnosti hipokaliemije je potrebna previdnost pri uporabi hidroklorotiazida v kombinaciji z zdravili, ki lahko sprožijo *torsades de pointes*, zlasti z antiaritmiki skupin Ia in III in z nekaterimi antipsihotiki.

- *Zdravila, ki vplivajo na koncentracijo natrija v serumu*

Sočasna uporaba zdravil, kot so antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki itd., lahko okrepi hiponatriemično delovanje diuretikov. Pri dolgotrajni uporabi teh zdravil je potrebna previdnost.

- *Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diazoksid*

Sočasna uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta in tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, lahko poveča tveganje za hiperglikemijo. Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo hiperglikemični učinek diazoksida.

- *Ionske izmenjevalne smole*

Holestiramin in holestipol zmanjšujeta absorpcijo tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom. To lahko zmanjša učinkovitost tiazidnih diuretikov pod terapevtsko raven. Navedeno medsebojno delovanje pa je mogoče zmanjšati z ustreznim razporedom odmerjanja hidroklorotiazida in izmenjevalne smole, in sicer je treba hidroklorotiazid vzeti najmanj 4 ure pred odmerjanjem izmenjevalne smole oziroma 4-6 ur po njem.

- *Vitamin D in kalcijeve soli*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov, vključno s hidroklorotiazidom, in vitamina D ali kalcijevih soli lahko stopnjuje zviševanje koncentracije kalcija v serumu. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k razvoju hiperkalcemije (na primer pri tistih s hiperparatiroidizmom, z maligno boleznijo ali s hipervitaminozo D), lahko sočasna uporaba tiazidnih diuretikov zaradi povečanega obsega tubulne reabsorpcije kalcija povzroči hiperkalcemijo.

- *Nedepolarizacijski relaksanti skeletnih mišic*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povečajo učinek relaksantov skeletnih mišic, kot so derivati kurara.

- *Citotoksične zdravilne učinkovine*

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko zmanjšajo izločanje citotoksičnih zdravilnih učinkovin (npr. ciklofosfamida in metotreksata) preko ledvic in stopnjujejo njihov mielosupresiven učinek.

- *Digoksin ali ostali digitalisovi glikozidi*

Hipokaliemija ali hipomagneziemija, ki ju povzročajo tiazidi, povečujeta verjetnost za nastop srčnih aritmij, ki jih povzroča digitalis (glejte poglavje 4.4).

- *Metildopa*

Pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in metildope so poročali o posameznih primerih hemolitične anemije.

- *Jodirana kontrastna sredstva*

Pri bolnikih, ki so zaradi jemanja diuretikov dehidrirani, obstaja povečano tveganje za akutno odpoved ledvic, posebno pri uporabi visokih odmerkov jodiranih kontrastnih sredstev. Bolnike je treba pred uporabo kontrastnih sredstev rehidrirati.

- *Presorski amini (npr. noradrenalin, adrenalin)*

Hidroklorotiazid lahko zmanjša odziv na presorske amine, kot je noradrenalin. Klinični pomen tega učinka ni jasen in ne zadošča za odsvetovanje uporabe teh zdravil.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo Rasitrio, morajo ženskam v rodni dobi razložiti možna tveganja uporabe zdravila med nosečnostjo. Pred načrtovanjem nosečnosti je treba preiti na ustrezno drugo antihipertenzivno zdravljenje, saj ženske, ki nameravajo zanositi, ne smejo uporabljati zdravila Rasitrio.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi aliskirena pri nosečnicah. Aliskiren ni bil teratogen pri podganah ali kuncih (glejte poglavje 5.3). Druge snovi, ki delujejo neposredno na RAAS, so povezane s hudimi okvarami ploda in smrtjo novorojenčka. Tako kot velja za katerokoli drugo zdravilo, ki deluje neposredno na RAAS, se tudi aliskirena ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindiciran pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Varnosti uporabe amlodipina med nosečnostjo pri človeku niso dokazali. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah niso opazili toksičnega delovanja razen zakasnitve in podaljšanja poroda pri odmerkih, ki so bili 50-krat višji od najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri nosečnicah je uporaba priporočena samo v primeru, če ni na voljo nobene varnejše možnosti, bolezen sama pa pomeni večje tveganje tako za mater kot za plod.

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo so omejene, posebno izkušnje z uporabo v prvem trimesečju. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko posteljice. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida lahko njegova uporaba v drugem in tretjem trimesečju ogroža fetoplacentarni krvni obtok in pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so ikterus, motnje v ravnovesju elektrolitov in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri gestacijskem edemu, gestacijski hipertenziji ali preeklampsiji zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, pri čemer ni pozitivnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati pri esencialni hipertenziji pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravljenja.

Ženske zdravila Rasitrio ne smejo uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti, kontraindicirano pa je tudi v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Če ženska med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio zanosi, mora zdravljenje v skladu s tem čimprej prekiniti.

Dojenje

Ni znano, ali se aliskiren in/ali amlodipin izločata v materino mleko. Aliskiren se je izločal v mleko doječih podgan.

Hidroklorotiazid se pri ljudeh v majhni količini izloča v materino mleko. Visoki odmerki tiazidov, ki povzročajo intenzivno izločanje urina, lahko zavrejo nastajanje mleka.

Uporaba zdravila Rasitrio med dojenjem ni priporočena. Če bolnica uporablja zdravilo Rasitrio v času dojenja, naj uporablja čim nižje odmerke.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Rasitrio na plodnost ni.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah semenčic. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V eni študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3). Zdravilo ni vplivalo na plodnost podgan pri uporabi odmerkov aliskirena do 250 mg/kg/dan in hidroklorotiazida do 4 mg/kg/dan (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko med jemanjem zdravila Rasitrio občasno pride do omotičnosti in zaspanosti.

Amlodipin ima lahko blag do zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Če so bolniki v času jemanja amlodipina omotični, zaspani, utrujeni, imajo glavobol ali navzeo, lahko to poslabša njihovo sposobnost odzivanja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kombinacija aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Spodaj opisane varnostne lastnosti zdravila Rasitrio temeljijo na kliničnih študijah, ki so jih opravili z zdravilom Rasitrio, in na znanih varnostnih lastnostih posameznih učinkovin zdravila - aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Rasitrio pri bolnikih, ki so stari 75 let ali več, je malo.

Najbolj pogosta neželena učinka zdravila Rasitrio sta hipotenzija in omotičnost. Neželeni učinki, o katerih so predhodno poročali pri uporabi ene od posameznih učinkovin zdravila Rasitrio (aliskiren, amlodipin in hidroklortiazid), so naštetih v ustreznih odstavkih za posamezno učinkovino in se lahko pojavijo pri uporabi zdravila Rasitrio.

Tabelarični pregled neželenih učinkov:

Neželeni učinki aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej, pri čemer je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Podatki o zdravilu Rasitrio

Bolezni živčevja	
pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	
pogosti	hipotenzija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	periferni edemi

Periferni edemi so znan, od odmerka odvisen neželeni učinek amlodipina. O njih so poročali tudi pri zdravljenju z aliskirenom med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. V kratkotrajni, dvojno aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost perifernih edemov pri jemanju zdravila Rasitrio 7,1 % v primerjavi z 8,0 % pri uporabi aliskirena/amlodipina, s 4,1 % pri uporabi amlodipina/hidroklorotiazida in z 2,0 % pri uporabi aliskirena/hidroklorotiazida.

V kratkotrajni aktivno kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Drugi podatki o posameznih učinkovinah

Pri uporabi zdravila Rasitrio lahko pride do drugih neželenih učinkov, o katerih so poročali pri ločeni uporabi posameznih učinkovin zdravila, čeprav teh neželenih učinkov niso opazili v kliničnih študijah.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Aliskiren

Resni neželeni učinki vključujejo anafilaktično reakcijo in angioedem, o katerih so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila, pojavljata pa se redko (manj kot 1 primer na 1.000 bolnikov). Najpogostejši neželeni učinek zdravila je bila driska.

Tabelarni pregled neželenih učinkov:

V spodnji preglednici so prikazani znani neželeni učinki aliskirena po enakem dogovoru, kot je zgoraj opisan za že pripravljeno kombinacijo zdravila.

Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktična reakcija, preobčutljivostne reakcije
Srčne bolezni	pogosti:	omotičnost
	občasni	palpitacije, periferni edemi
Žilne bolezni	občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogostnost	bolezni jeter*, ikterus, hepatitis, odpoved jeter**
	neznana:	
Bolezni kože in podkožja	občasni	hude kožne neželene reakcije (angl. severe cutaneous adverse reactions SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom, s toksično epidermalno nekrolizo (toxic epidermal necrolysis-TEN), z reakcijami ustne sluznice, izpuščajem, srbenjem, urtikarijo
	redki	angioedem, rdečina
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgija
Bolezni sečil	občasni	akutna ledvična odpoved, okvara ledvic
Preiskave	pogosti	hiperkaliemija
	občasni	zvišane vrednosti jetrnih encimov
	redki	znižana vrednost hemoglobina, znižana vrednost hematokrita, zvišana vrednost kreatinina v krvi

*posamezni primeri bolezni jeter s kliničnimi simptomi in laboratorijskimi znaki izrazitejše jetrne disfunkcije

**vključno z enim primerom "fulminantne odpovedi jeter", o katerem so poročali med izkušnjami v obdobju trženja zdravila in pri katerem vzročne povezanosti z aliskirenom ni mogoče izključiti

Opis izbranih neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z aliskirenom je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaktičnimi reakcijami in angioedemom.

V kontroliranih kliničnih preskušanjih je med zdravljenjem z aliskirenom redko prišlo do angioedema in preobčutljivostnih reakcij in sicer s pogostostjo, ki je bila primerljiva z zdravljenjem s placebom ali primerjalnimi zdravili.

Primere angioedema oziroma simptome, ki kažejo na angioedem, (otekanje obraza, ustnic, grla oziroma žrela in/ali jezika) so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila. Med temi bolniki so številni v preteklosti že imeli angioedem ali simptome, ki kažejo na angioedem, do katerih je v nekaterih primerih prišlo zaradi uporabe drugih zdravil, ki lahko povzročajo angioedem, med drugim zaradi zaviralcev RAAS (ACE ali ARB).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravilaso o angioedemu oziroma angioedemu podobnih reakcijah poročali v primerih sočasne uporabe aliskirena z zaviralci angiotenzinske konvertaze in/ali z zaviralci angiotenzinskih receptorjev.

Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaktičnimi reakcijami, so opisovali tudi med izkušnjami v obdobju trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

V primeru znakov, ki bi nakazovali preobčutljivostno reakcijo/angioedem (še posebno, če gre za težave z dihanjem ali pri požiranju, izpuščaji, srbenje, koprivnico ali otekanje obraza, okončin, oči, ustnic in/ali jezika, omotico), mora bolnik prekiniti zdravljenje in se obrniti na zdravnika (glejte poglavje 4.4).

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so poročali o artralgiji. V nekaterih primerih se je artralgija pojavila v sklopu preobčutljivostne reakcije.

Med izkušnjami v obdobju trženja zdravila so pri bolnikih s povečanim tveganjem opisovali ledvično okvaro in primere akutne ledvične odpovedi (glejte poglavje 4.4).

Preiskave: V kontroliranih kliničnih preskušanjih je bila uporaba aliskirena občasno povezana s klinično pomembnimi spremembami standardnih laboratorijskih parametrov. V kliničnih študijah s hipertenzivnimi bolniki aliskiren ni klinično pomembno vplival na vrednosti celokupnega holesterola, holesterola lipoproteinov visoke gostote (HDL holesterola), trigliceridov na tešče, glukoze na tešče in sečne kisline.

Hemoglobin in hematokrit: Opažali so majhno znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita (povprečno znižanje koncentracije hemoglobina za približno 0,05 mmol/l in hematokrita za 0,16 volumskega odstotka). Noben bolnik ni prekinil zdravljenja zaradi slabokrvnosti. Ta učinek so opažali tudi pri drugih zdravilih, ki delujejo na RAAS, kot so zaviralci ACE in ARB.

Kalij v serumu: Pri uporabi aliskirena so opažali zvišanje vrednosti kalija v serumu, ki ga lahko sproži sočasna uporaba drugih zdravil, ki delujejo na RAAS ali uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil. Kadar je navedena sočasna uporaba nezogibna, je v skladu z običajno klinično prakso priporočeno občasno določanje delovanja ledvic vključno s koncentracijo elektrolitov v serumu. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali okvaro ledvic (GFR <60 ml/min/1,73 m²) je sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE kontraindicirana, pri drugih bolnikih pa ni priporočena (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Pediatrična populacija: Na podlagi omejenega obsega podatkov o varnosti iz farmakokinetične študije zdravljenja z aliskirenom pri 39 otrocih, ki so imeli hipertenzijo in so bili stari od 6 do 17 let, je mogoče pri otrocih pričakovati enake pogostnosti, vrste in izraženosti neželenih učinkov, kot so jih opažali pri odraslih s hipertenzijo. Tako kot pri uporabi drugih učinkovin, ki zavirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron, je pri zdravljenju otrok z aliskirenom glavobol pogost neželeni dogodek.

Amlodipin

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
zelo redki	levkopenija, trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	
zelo redki	hiperglikemija

Psihiatrične motnje	
občasni	nespečnost, spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo), depresija
redki	zmedenost
Bolezni živčevja	
pogosti	zaspanost, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
občasni	tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, parestezija
zelo redki	hipertonija, periferna nevropatija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
občasni	tinitus
Srčne bolezni	
pogosti	palpitacije
zelo redki	miokardni infarkt, aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
Žilne bolezni	
pogosti	navali rdečice
zelo redki	vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja, rinitis
zelo redki	kašelj
Bolezni prebavil	
pogosti	tiščanje v trebuhu, navzea
občasni	bruhanje, dispepsija, spremenjeno odvajanje blata (vključno z diarejo in obstipacijo), suha usta
zelo redki	pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
zelo redki	hepatitis, ikterus, zvišane vrednosti jetrnih encimov (večinoma v povezavi s zastojem žolča)
Bolezni kože in podkožja	
občasni	alopēcija, purpura, razbarvanje kože, čezmerno znojenje, srbenje, izpuščaj, eksantem
zelo redki	angioedem, multiformni eritem, urtikarija, eksfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti	otekanje gležnjev
občasni	artralgija, mialgija, mišični krči, bolečine v hrbtu
Bolezni sečil	
občasni	motnje uriniranja, nikturija, povečana pogostnost uriniranja
Motnje reprodukcije in dojk	
občasni	impotenca, ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	edemi, utrujenost
občasni	bolečina v prsnem košu, astenija, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	
občasni	povečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase

Izjemoma so poročali o primerih ekstrapiramidnega sindroma.

Hidroklorotiazid

Hidroklortiazid intenzivno predpisujejo že mnogo let, pogosto v precej višjih odmerkih, kot je prisoten v zdravilu Rasitrio. Pri bolnikih, ki so se zdravili samostojno z tiazidnimi diuretiki, vključno z hidroklorotiazidom, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
redki	trombocitopenija, včasih s purpuro
zelo redki	agranulocitoza, depresija kostnega mozga, hemolitična anemija, levkopenija
neznana	aplastična anemija
Bolezni imunskega sistema	
zelo redki	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	
zelo pogosti	hipokaliemija
pogosti	hiperurikemija, hipomagneziemija, hiponatriemija
redki	hiperkalcemija, hiperglikemija, poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
zelo redki	hipokloremična alkalozna
Psihiatrične motnje	
redki	depresija, nespečnost/motnje spanja
Bolezni živčevja	
redki	omotičnost, glavobol, parestezija
Očesne bolezni	
redki	okvara vida
neznana	akutni glavkom zaprtega zakotja
Srčne bolezni	
redki	srčne aritmije
Žilne bolezni	
pogosti	ortostatska hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
zelo redki	dihalna stiska (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)
Bolezni prebavil	
pogosti	zmanjšan apetit, blaga navzea in bruhanje
redki	bolečine v trebuhu, obstipacija, diareja
zelo redki	vnetje trebušne slinavke
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
redki	intrahepatična holestaza, ikterus
Bolezni kože in podkožja	
pogosti	urtikarija in druge oblike izpuščaja
redki	fotosenzitivne reakcije
zelo redki	reakcije podobne kožnemu eritematoznemu lupusu, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa, nekrotizirajoči vaskulitis in toksična epidermalna nekroliza
neznana	multiformni eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
neznana	krči v mišicah
Bolezni sečil	
neznana	motnja delovanja ledvic, akutna odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
pogosta	impotenca
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
neznana	Astenija, zvišana telesna temperatura
Preiskave	
zelo pogosti	zvišane vrednosti holesterola in trigliceridov
redki	glikozurija

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja zdravila Rasiurio bi bila glede na antihipertenziven učinek kombinacije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida lahko hipotenzija.

Pri aliskirenu bi bila najbolj verjetna posledica prevelikega odmerjanja glede na antihipertenziven učinek aliskirena lahko hipotenzija.

Po podatkih, ki so na voljo, bi izrazito visok odmerek amlodipina lahko povzročil čezmerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Pri prevelikem odmerjanju amlodipina so poročali o izraziti in verjetno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki se je stopnjevala tudi do šoka s smrtnim izidom.

Preveliko odmerjanje hidroklorotiazida je povezano s pomanjkanjem elektrolitov (s hipokaliemijo, hipokloremijo, hiponatriemijo) in z dehidracijo, do česar pride zaradi prekomernega odvajanja vode. Med simptomi in znaki prevelikega odmerjanja sta najbolj pogosta navzea in somnolenca. Hipokaliemija lahko povzroči mišične krče in/ali stopnjuje srčne aritmije, ki so povezane s sočasno uporabo glikozidov digitalisa ali določenih antiaritmičnih zdravil.

Zdravljenje

Če pri prevelikem odmerjanju zdravila Rasiurio pride do simptomatske hipotenzije, je treba uvesti podporno zdravljenje.

Če zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina pride do klinično pomembne hipotenzije, je treba uvesti kardiovaskularne podporne ukrepe, kar vključuje pogosto pregledovanje delovanja srca in dihanja, namestitve bolnika v položaj z dvignjenimi okončinami in pozorno spremljanje volumna tekočine v krvnem obtoku ter količine izločenega urina.

Za vzpostavljanje žilnega tonusa in krvnega tlaka je lahko koristna uporaba vazokonstriktorja, razen če ta ni kontraindicirana. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja do dve uri po zaužitju amlodipina 10 mg zmanjšala absorpcijo amlodipina.

Ker se amlodipin v veliki meri veže na proteine v plazmi, ni verjetno, da bi lahko bolniku pomagali z dializo.

V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, ki so se zdravili s hemodializo, je bil dializni očistek aliskirena nizek (<2 % peroralnega očistka). Dializa torej ne zadošča za odpravljanje prevelike izpostavljenosti aliskirenu.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci renina, oznaka ATC: C09XA54

Zdravilo Rasitrio je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnimi mehanizmi delovanja za uravnavanje krvnega tlaka pri bolnikih z esencialno hipertenzijo: aliskiren sodi v skupino neposrednih zaviralcev renina, amlodipin v skupino zaviralcev kalcijevih kanalčkov in hidroklorotiazid v skupino tiazidnih diuretikov. Združeni učinki zaviranja RAAS, vazodilatacije zaradi delovanja kalcijevih kanalčkov in izločanja natrijevega klorida povzročajo večje znižanje krvnega tlaka kot ustrezna zdravila s kombinacijo samo dveh učinkovin.

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Pri hipertenzivnih bolnikih je pri odmerjanju zdravila Rasitrio enkrat na dan prišlo do klinično pomembnega znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka, ki se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja. Pri ambulantnem 24-urnem spremljanju krvnega tlaka so ob vsaki uri, tudi v zgodnjih jutranjih urah, opažali večje znižanje krvnega tlaka pri uporabi zdravila Rasitrio kot pri uporabi posameznih kombinacij samo dveh učinkovin.

Zdravilo Rasitrio so proučevali v dvojno slepi, randomizirani, aktivno kontrolirani študiji s 1.181 bolniki, od katerih jih je ob izhodišču 773 imelo zmerno hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju 160-180 mmHg), 408 pa hudo hipertenzijo (s povprečnim sistoličnim krvnim tlakom v sedečem položaju >180 mmHg). Veliko bolnikov je bilo debelih (49 %) in več kot 14 % vseh je imelo sladkorno bolezen. V prvih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja so bolniki prejeli trojno kombinacijo aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida 150/5/12,5 mg (N=308) ali pa kombinacije samo dveh učinkovin: aliskirena/hidroklorotiazida 150/12,5 mg (N=295), aliskirena/amlodipina 150/5 mg (N=282) ali amlodipina/hidroklorotiazida 5/12,5 mg (N=295). Po 4 tednih so bolnikom v nadaljnjih 4 tednih dvojno slepega zdravljenja odmerke titrirali do 300/10/25 mg aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida, do 300/25 mg aliskirena/hidroklorotiazida, do 300/10 mg aliskirena/amlodipina oziroma do 10/25 mg amlodipina/hidroklorotiazida.

V tej študiji je zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo statistično značilno znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) od izhodiščnih vrednosti za 37,9/20,6 mmHg v primerjavi z znižanjem za 31,4/18,0 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 28,0/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 30,8/17,0 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). Pri bolnikih s hudo hipertenzijo (s sistoličnim tlakom ≥ 180 mmHg) je zdravilo Rasitrio znižalo krvni tlak od izhodiščnih vrednosti za 49,5/22,5 mmHg v primerjavi z znižanjem za 38,1/17,6 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 33,2/14,3 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 39,9/17,8 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg). V podskupini 588 bolnikov, med katerimi so bili redki stari več kot 65 let in zelo redki več kot 75 let, je uporaba kombinacije aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida (300/10/25 mg) znižala povprečne vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 39,7/21,1 mmHg od izhodiščnih vrednosti v primerjavi z znižanjem za 31,3/18,74 mmHg pri uporabi kombinacije aliskirena/amlodipina (300/10 mg), za 25,5/12,5 mmHg uporabi kombinacije aliskirena/hidroklorotiazida (300/25 mg) in za 29,2/16,4 mmHg pri uporabi kombinacije amlodipina/hidroklorotiazida (10/25 mg) (navedena podskupina je obsegala bolnike brez nepravilno odčitane meritve krvnega tlaka, ki je bila opredeljena kot razlika ≥ 10 mmHg med posameznimi meritvami sistoličnega krvnega tlaka ob izhodišču ali v času meritev kasneje v poteku študije). Učinek zdravila Rasitrio so opažali že po enem tednu po začetku zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno do hudo hipertenzijo je bil učinek zniževanja krvnega tlaka neodvisen od starosti, spola, rase, indeksa telesne mase in boleznih v povezavi s prekomerno telesno maso (metaboličnega sindroma in sladkorne bolezni).

Zdravilo Rasitrio je povzročilo pomembno znižanje aktivnosti renina v plazmi (angl. plasma renin activity, PRA), in sicer za 34 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je kombinacija amlodipina s hidroklorotiazidom zvišala delovanje renina v plazmi, in sicer za 170 %. Klinični pomen drugačnega učinka na aktivnost renina v plazmi zaenkrat ni znan.

V 28 do 54-tedenski odprti študiji varnosti zdravila, so merili njegovo učinkovitost kot sekundarni cilj opazovanja. Zdravilo Rasitrio je v odmerku 300/10/25 mg v 28 do 54 tednih zdravljenja znižalo povprečne vrednosti krvnega tlaka (sistoličnega/diastoličnega) za 37,3/21,8 mmHg. Učinkovitost zdravila Rasitrio je v enem letu zdravljenja ostajala enaka, pri čemer niso opažali postopnega zmanjševanja učinka.

V randomizirani, dvojno slepi, aktivno kontrolirani 36-tedenski študiji pri starejših bolnikih z neurejenim krvnim tlakom kljub zdravljenju s kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida 300/25 mg (s sistoličnim krvnim tlakom ≥ 140 mmHg) so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio v odmerku 300/10/25 mg, po 36 tednih zdravljenja opažali klinično pomembno dodatno znižanje krvnega tlaka (in sicer od znižanja srednje vrednosti sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka v sedečem položaju za 15,0/8,6 mmHg po 22 tednih do znižanja za 30,8/14,1 mmHg po 36 tednih zdravljenja).

Zdravilo Rasitrio je v že zaključenih kliničnih študijah prejelo več kot 1.156 bolnikov, med njimi ga je 182 bolnikov prejelo eno leto ali več. Bolniki so zdravljeni z zdravilom Rasitrio v odmerkih do 300 mg/10 mg/25 mg dobro prenašali, pri čemer je bila pogostnost vseh neželenih dogodkov podobna kot pri ustreznih kombinacijah samo dveh učinkovin z izjemo simptomatske hipotenzije. V kratkotrajni kontrolirani študiji je bila pogostnost kateregakoli neželenega učinka, ki bi bil lahko povezan s hipotenzijo, 4,9 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi z do 3,7 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama. Pri bolnikih, ki so bili stari ≥ 65 let, je bila pogostnost vseh neželenih učinkov 10,2 % pri uporabi zdravila Rasitrio v primerjavi s 5,4 % pri uporabi kombinacij s samo dvema učinkovinama.

Pogostnost neželenih dogodkov ni bila povezana s spolom, s starostjo (z izjemo simptomatske hipotenzije), z indeksom telesne mase ter z raso ali etnično pripadnostjo. Neželeni dogodki so bili večinoma blagi in prehodne narave. O varnosti zdravila pri bolnikih, ki so stari več kot 75 let ali imajo sočasno pomembno kardiovaskularno bolezen, je na voljo le malo podatkov. Zaradi kliničnega neželenega dogodka je zdravljenje prekinilo 3,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, v primerjavi z 2,4 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/amlodipina, z 0,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo aliskirena/hidroklorotiazida, in z 2,7 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo z amlodipinom/hidroklorotiazidom.

Aliskiren

Aliskiren je peroralno delujoč nepeptiden močan in selektiven neposreden zaviralec človeškega renina.

Z zaviranjem encima renina aliskiren zavre delovanje RAAS na točki aktivacije, saj zavre pretvorbo angiotenzinogena v angiotenzin I in tako zniža ravni angiotenzina I in angiotenzina II. V nasprotju z drugimi zdravili, ki zavirajo RAAS (zaviralci ACE in antagonisti angiotenzina II) in povzročajo kompenzacijsko zvišanje aktivnosti renina v plazmi, pa zdravljenje z aliskirenom zniža PRA pri hipertenzivnih bolnikih za približno 50 do 80 %. Do podobnega znižanja pride tudi pri uporabi aliskirena v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Klinični pomen drugačnega učinka na PRA zaenkrat ni znan.

Hipertenzija

Pri hipertenzivnih bolnikih je prišlo do znižanja tako sistoličnega kot diastoličnega krvnega tlaka pri odmerjanju aliskirena 150 mg in 300 mg enkrat dnevno. Znižanje krvnega tlaka je bilo odvisno od velikosti odmerka in se je ohranilo skozi celoten 24-urni interval odmerjanja (ohranjena koristnost učinka v zgodnjih jutranjih urah), s povprečnim razmerjem med najvišjo in najnižjo vrednostjo (angl. peak to trough ratio) odziva diastoličnega tlaka do 98 % pri odmerku 300 mg. Po dveh tednih so opažali 85 do 90 % izraženost največjega učinka zniževanja krvnega tlaka. Učinek zniževanja krvnega

tlaka se je ohranjal pri dolgotrajnem zdravljenju in je bil neodvisen od starosti, spola, indeksa telesne mase in etnične pripadnosti. Aliskiren so proučevali pri 1.864 bolnikih, starih 65 let ali več, in pri 426 bolnikih, starih 75 let ali več.

Rezultati študij aliskirena v monoterapiji so pokazali učinke zniževanja krvnega tlaka, ki so primerljivi z učinki drugih skupin antihipertenzivnih zdravil, vključno z izbranimi zaviralci ACE in zaviralci angiotenzinskih receptorjev. V primerjavi z diuretikom (hidroklorotiazidom) je aliskiren v odmerku 300 mg po 12 tednih zdravljenja znižal sistolični/diastolični krvni tlak za 17,0/12,3 mmHg, hidroklorotiazid v odmerku 25 mg pa za 14,4/10,5 mmHg.

Izvajali so študije kombiniranega zdravljenja z dodajanjem aliskirena diuretikum hidroklorotiazidu, zaviralcu kalcijevih kanalčkov amlodipinu in zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta atenololu. Bolniki so navedene kombinacije zdravil dobro prenašali. Če so aliskiren dodali hidroklorotiazidu je povzročil aditiven učinek zniževanja krvnega tlaka.

V 9-mesečni študiji, s katero so želeli dokazati, da aliskiren ni slabši kot ramipril, so pri 901 starejšem bolniku (≥ 65 let) z esencialno sistolično hipertenzijo primerjali učinkovitost in varnost zdravljenja na osnovi aliskirena in zdravljenja na osnovi ramiprila. Bolnikom so 36 tednov dajali aliskiren v odmerku 150 mg ali 300 mg na dan oziroma ramipril v odmerku 5 mg ali 10 mg na dan z možnostjo dodajanja hidroklorotiazida (v odmerku 12,5 mg ali 25 mg) od 12. tedna dalje in amlodipina (v odmerku 5 mg ali 10 mg) od 22. tedna dalje. V 12-tedenskem obdobju monoterapije z aliskirenom je prišlo do znižanja sistoličnega/diastoličnega krvnega tlaka za 14,0/5,1 mmHg v primerjavi z znižanjem za 11,6/3,6 mmHg pri uporabi ramiprila, skladno s tem, da aliskiren ni slabši v primerjavi z ramiprilom pri izbranem odmerjanju. Razlike v vrednostih sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka so bile statistično značilne. Prenašanje zdravila je bilo v obeh terapevtskih krakih primerljivo, vendar so o kašlju bolj pogosto poročali pri shemi z ramiprilom kot pri shemi z aliskirenom (14,2 % v primerjavi s 4,4 %), medtem ko je bila diareja bolj pogosta pri shemi z aliskirenom kot pri shemi z ramiprilom (6,6 % v primerjavi s 5,0 %).

V 8-tedenski študiji je pri 754 hipertenzivnih geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 65 let ali več, in geriatričnih bolnikih, ki so bili stari 75 let ali več (30 %) aliskiren v odmerkih 75 mg, 150 mg in 300 mg znižal krvni tlak (sistolični in diastolični) statistično značilno bolj kot placebo. Z odmerkom 300 mg aliskirena v primerjavi s 150 mg aliskirena niso ugotovili dodatnega učinka na znižanje krvnega tlaka. Tako starejši kot zelo stari bolniki so vse tri odmerke dobro prenašali.

Pri bolnikih v kontroliranih kliničnih študijah ni prišlo do hipotenzije po prvem odmerjanju, prav tako ni bilo vpliva na srčno frekvenco. Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo, ki so se zdravili samo z aliskirenom, so občasno (pri 0,1 %) opazili pretirano hipotenzijo. Hipotenzijo so občasno (pri manj kot 1 %) opazili tudi med zdravljenjem v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili. Po prenehanju zdravljenja se je krvni tlak v obdobju nekaj tednov postopoma vrnil na izhodiščno vrednost, pri tem ni bilo nobenih znakov za povratni učinek niti glede krvnega tlaka niti glede PRA.

V 36-tedenski študiji, ki je vključevala 820 bolnikov z ishemično disfunkcijo levega prekata, na podlagi meritev končnega sistoličnega volumna levega prekata niso opazili nobenih razlik v preoblikovanju prekata med uporabo aliskirena in placeba, ki so ju bolniki jemali poleg osnovnih zdravil.

Skupna pogostnost kardiovaskularne smrti, hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja, ponovnega srčnega infarkta, možganske kapi in oživljanja v primeru nenadne smrti je bila podobna v skupini z aliskirenom in v skupini s placebom, medtem ko so bile hiperkaliemija, hipotenzija in ledvična disfunkcija statistično značilno bolj pogoste pri bolnikih, ki so prejeli aliskiren, v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo.

Koristne učinke aliskirena za srčnožilni sistem in/ali ledvice so ocenjevali v dvojno slepem, s placebom kontroliranim, randomiziranim preskušanjem, ki je vključevalo 8.606 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in s kronično boleznijo ledvic (dokazano s proteinurijo in/ali s

GFR <60 ml/min/1,73 m²) ter s sočasno srčnožilno boleznijo ali brez nje. Večina bolnikov je imela ob izhodišču urejen krvni tlak. Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz srčnožilnih in ledvičnih zapletov.

V tej študiji so primerjali aliskiren 300 mg s placebom, pri čemer so enega ali drugega dodajali standardnemu zdravljenju, ki je vključevalo bodisi zaviralec encima angiotenzinske konvertaze ali zaviralec angiotenzinskih receptorjev. Študijo so predčasno zaključili, ker ni kazalo, da bi aliskiren preiskovancem lahko koristil. Rezultati študije so pokazali, da je pri primarnem cilju opazovanja razmerje ogroženosti (hazard ratio, HR) 1,11 v prid placeba (s 95-odstotnim intervalom zaupanja 1,00, 1,23 in z dvosmerno vrednostjo p=0,05). Poleg tega so pri uporabi aliskirena v primerjavi s placebom opazali povečano pogostnost neželenih dogodkov (37,9 % v primerjavi s 30,2 %). Do povečane pogostnosti je prišlo zlasti pri ledvični disfunkciji (14,0 % v primerjavi z 12,1 %), hiperkaliemiji (38,9 % v primerjavi z 28,8 %), dogodkih v povezavi s hipotenzijo (19,7 % v primerjavi s 16,2 %) in pri izidih domnevne možganske kapi (3,4 % v primerjavi z 2,6 %). Pojavnost možganske kapi je povečana pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Vplivi aliskirena na umrljivost in kardiovaskularno obolevnost trenutno niso znani.

Zaenkrat ni na voljo dolgoročnih podatkov o uporabi aliskirena pri bolnikih s srčnim popuščanjem (glejte poglavje 4.4).

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom in aktivno kontrolirani študiji, v kateri so uporabljali standardno in Holter elektrokardiografijo, niso opazili učinka na QT interval.

Amlodipin

Amlodipin v zdravilu Rasitrio zavira transmembranski vslop kalcijevih ionov v srčne in žilne gladke mišice. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina je posledica neposrednega relaksacijskega učinka na žilne gladke mišice, s čimer zmanjša periferni žilni upor in krvni tlak. Eksperimentalni podatki kažejo, da se amlodipin veže na dihidropiridinska in nedihidropiridinska vezavna mesta.

Krčenje srčne mišice in žilnih gladkih mišic je odvisno od prehoda zunajceličnih kalcijevih ionov v te celice skozi posebne ionske kanale.

Po uporabi terapevtskih odmerkov pri bolnikih s hipertenzijo, amlodipin povzroči vazodilatacijo. Posledica je znižanje krvnega tlaka leže in stoje. Tega znižanja krvnega tlaka med kronično uporabo ne spremljata pomembna sprememba srčne frekvence ali plazemske koncentracije kateholaminov.

Plazemska koncentracija korelira z učinkom, tako pri mladih kot pri starejših bolnikih.

Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic terapevtski odmerki amlodipina zmanjšajo žilni upor v ledvicah ter povečajo hitrost glomerulne filtracije in učinkoviti ledvični pretok plazme, ne da bi spremenili filtracijsko frakcijo ali proteinurijo.

Tako kot pri drugih zaviralcih kalcijevih kanalčkov so hemodinamske meritve delovanja srca v mirovanju in med obremenitvijo (ali stimulacijo s spodbujevalnikom) pri bolnikih z normalnim delovanjem prekatov, ki so dobivali amlodipin, na splošno pokazale majhno povečanje srčnega indeksa, a brez pomembnega vpliva na dP/dt ali končni diastolični tlak ali volumen levega prekata. V hemodinamskih študijah amlodipin, uporabljen v območju terapevtskih odmerkov pri intaktnih živalih in pri ljudeh, ni bil povezan z negativnim inotropnim učinkom, niti v primeru sočasne uporabe z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta pri ljudeh.

Amlodipin pri intaktnih živalih in pri ljudeh ne spreminja delovanja sinuatrialnega vozla ali atrioventrikularnega prevajanja. V kliničnih študijah, v katerih so pri bolnikih s hipertenzijo ali z

angino pectoris amlodipin uporabili v kombinaciji z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, niso zabeležili neželenih vplivov na elektrokardiografske parametre.

Amlodipin je klinično ugodno vplival na bolnike s kronično stabilno angino pectoris, z vazospastično angino pectoris in z angiografsko potrjeno koronarno boleznijo.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, saj lahko povečajo tveganje za kardiovaskularne dogodke v prihodnje in umrljivost bolnikov.

Uporaba pri bolnikih s hipertenzijo

Randomizirano, dvojno slepo študijo obolevnosti in umrljivosti z nazivom Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) so izvajali zato, da bi ocenili novejša načina zdravljenja: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili prvega izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri blagi do zmerni hipertenziji.

Skupno so randomizirali 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali povprečno 4,9 leta. Bolniki so imeli poleg hipertenzije še najmanj en dejavnik tveganja za koronarno bolezen, in sicer so že preboleli miokardni infarkt ali možgansko kap (>6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali pa so imeli dokumentirano drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupaj 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), vrednost holesterola lipoproteinov visoke gostote <35 mg/dl ali <0,906 mmol/l (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko ugotovljeno hipertrofijo levega prekata (20,9 %) ali pa so v času študije kadili (21,9 %).

Primarni cilj opazovanja je bil sestavljen iz koronarne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta, ki ga bolnik preživi. Pri primarnem cilju opazovanja ni bilo statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon: razmerje tveganj (risk ratio - RR) je bilo 0,98; 95-odstotni IZ: 0,90-1,07 in vrednost $p=0,65$. Med sekundarnimi cilji opazovanja je bila pogostnost srčnega popuščanja (eden od izidov, ki so bili vključeni v sestavljen kardiovaskularni cilj opazovanja) statistično značilno večja v skupini z amlodipinom v primerjavi s skupino s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, z razmerjem tveganj (RR) 1,38; 95-odstotnim IZ 1,25-1,52 in vrednostjo $p<0,001$). Pri umrljivosti iz kateregakoli vzroka pa ni prišlo do statistično značilne razlike med zdravljenjem, ki je vključevalo amlodipin, in tistim, ki je vključevalo klortalidon, (razmerje tveganj (RR) 0,96; 95-odstotni IZ: 0,89-1,02; $p=0,20$).

Hidroklorotiazid

Mesto delovanja tiazidnih diuretikov je predvsem distalni zviti ledvični tubul. Dokazali so, da v ledvični skorji obstaja receptor z veliko afiniteto, ki je glavno vezavno mesto za delovanje tiazidnih diuretikov in zaviranje transporta NaCl v distalnem zvitem tubulu. Tiazidi delujejo tako, da tekmujejo za vezavno mesto za Cl⁻ ione na skupnem prenašalcu Na⁺ in Cl⁻ ionov in ga na ta način zavirajo, s tem pa vplivajo na mehanizme reabsorpcije elektrolitov: neposredno povečajo izločanje natrija in klorida v približno enaki meri, posredno pa s takim diuretičnim delovanjem zmanjšajo volumen plazme, s tem povzročijo zvišanje aktivnosti renina v plazmi, izločanje aldosterona in izgubljanje kalija z urinom ter znižano koncentracijo kalija v serumu.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rasitrio za vse podskupine pediatrične populacije pri esencialni hipertenziji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Kombinacija aliskirena/amlodipina/hidroklorotiazida

Po peroralnem odmerjanju že pripravljene kombinacije tablet aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida doseže aliskiren najvišjo koncentracijo v 1-2 urah, amlodipin v 8 urah in hidroklorotiazid v 2-3 urah. Hitrost in obseg absorpcije aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazida po peroralnem odmerjanju tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin so podobne kot pri odmerjanju posameznih učinkovin.

Rezultati študije vpliva hrane, v katerih so uporabljali tablete z že pripravljeno kombinacijo učinkovin v odmerkih 300/10/25 mg skupaj s standardnim obrokom z veliko vsebnostjo maščob, kažejo, da hrana zmanjša hitrost in obseg absorpcije aliskirena iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin, pri čemer je vpliv hrane enako velik kot pri monoterapiji z aliskirenom. Hrana ne vpliva na farmakokinetične lastnosti amlodipina in hidroklorotiazida iz tablet z že pripravljeno kombinacijo učinkovin.

Aliskiren

Absorpcija

Po peroralni absorpciji doseže aliskiren največje koncentracije v plazmi po 1-3 urah. Absolutna biološka uporabnost aliskirena je približno 2-3 %. Obroki z veliko vsebnostjo maščob zmanjšajo C_{max} za 85 % in AUC za 70 %. Obroki z majhno vsebnostjo maščob pri hipertenzivnih bolnikih v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšajo C_{max} za 76 % in AUC_{0-tau} za 67 %. Pri odmerjanju enkrat dnevno nastopi stanje dinamičnega ravnovesja koncentracij v plazmi v 5 do 7 dneh. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so približno 2-krat višje kot po začetnem odmerku.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji je povprečen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 135 litrov, kar nakazuje, da se aliskiren v veliki meri porazdeli po ekstravaskularnem prostoru. Aliskiren se zmerno veže na proteine v plazmi (47-51 %) in sicer neodvisno od koncentracije.

Biotransformacija in izločanje

Povprečen razpolovni čas je približno 40 ur (v okviru 34-41 ur). Aliskiren se večinoma izloča z blatom v nespremenjeni obliki (78 %). Približno 1,4 % celotnega peroralnega odmerka se presnovi. Za presnovo je odgovoren encim CYP3A4. Po peroralni aplikaciji je približno 0,6 % odmerka možno zaslediti v urinu. Po intravenski aplikaciji je povprečni plazemski očistek približno 9 l/h.

Linearnost

Izpostavljenost aliskirenu ni naraščala sorazmerno z višanjem odmerka, ampak hitreje. Pri aplikaciji enkratnih odmerkov v obsegu od 75 do 600 mg dvakratno zvišanje odmerka povzroči približno 2,3-kratno povečanje AUC in 2,6-kratno zvišanje C_{max} . V stanju dinamičnega ravnovesja je nelinearnost lahko bolj izrazita. Mehanizmov, ki povzročajo odstopanje od linearnosti, še niso pojasnili. Možen mehanizem je lahko nasičenost prenašalcev na mestu absorpcije ali pri izločanju preko hepatobiliarnega sistema.

Pediatrična populacija

V farmakokinetični študiji z aliskirenom pri zdravljenju 39 pediatričnih bolnikov s hipertenzijo (starih od 6 do 17 let), ki so prejeli dnevne odmerke aliskirena 2 mg/kg oziroma 6 mg/kg v obliki zrn (3,125 mg/tableto), so bili farmakokinetični parametri podobni kot pri odraslih. Po razpoložljivih podatkih starost, telesna masa in spol nimajo pomembnega vpliva na obseg sistemske izpostavljenosti aliskirenu (glejte poglavje 4.2).

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina ta doseže največjo koncentracijo v plazmi v 6 do 12 urah. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija in izločanje

Amlodipin se v jetrih v veliki meri (približno v 90 %) presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči v urin.

Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna s terminalnim razpolovnim časom eliminacije približno 30 do 50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh neprekinjene uporabe.

Linearnost

Farmakokinetiki amlodipina v okviru odmerjanja med 5 mg in 10 mg je linearna.

Hidroklorotiazid

Absorpcija

Absorpcija hidroklorotiazida po zaužitju je hitra (T_{max} približno 2 uri).

Vpliv hrane na absorpcijo hidroklorotiazida, če do njega pride, ima le majhen klinični pomen. Absolutna biološka uporabnost hidroklorotiazida po zaužitju je 70 %.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 4-8 l/kg. V prvem obtoku se hidroklorotiazid veže na serumске proteine (40-70 %), večinoma na serumski albumin. Hidroklorotiazid se poleg tega kopiči v eritrocitih v približno 3-krat večji koncentraciji kot v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Hidroklorotiazid se pretežno izloča v nespremenjeni obliki. V terminalni fazi izločanja se hidroklorotiazid iz plazme izloča z razpolovnim časom povprečno 6 do 15 ur. Kinetika hidroklorotiazida se po večkratnem odmerjanju ne spremeni, kopičenje pa je ob odmerjanju enkrat na dan minimalno. Več kot 95 % absorbiranega odmerka se izloči v nespremenjeni obliki z urinom. Izločanje preko ledvic je sestavljeno iz pasivne filtracije in aktivne sekrecije v ledvične tubule.

Linearnost

Večanje povprečne AUC je linearno in sorazmerno odmerkom v terapevtskem območju..

Posebne skupine bolnikov

Zdravilo Rasitrio je učinkovito antihipertenzivno zdravilo za enkrat dnevno odmerjanje pri odraslih bolnikih ne glede na spol, starost, indeks telesne mase in etnično pripadnost.

Okvara ledvic

Zaradi vsebnosti hidroklorotiazida je zdravilo Rasitrio kontraindicirano pri bolnikih z anurijo in pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije <30 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavje 4.3). Bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4 in 4.2).

Farmakokinetične lastnosti aliskirena so ocenjevali pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience. Relativne AUC in C_{max} aliskirena pri bolnikih z okvaro ledvic so se gibale med 0,8 do 2-kratnimi vrednostmi zdravih oseb po enkratnem odmerku in v stanju dinamičnega

ravnovesja. Te spremembe, ki so jih opazili, pa niso bile sorazmerne s stopnjo okvare ledvic. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati začetnega odmerjanja aliskirena (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (s hitrostjo glomerulne filtracije (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) uporaba aliskirena ni priporočena. Sočasna uporaba aliskirena in zaviralcev angiotenzinskih receptorjev II ali zaviralcev ACE je kontraindicirana pri bolnikih z okvaro ledvic (GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavje 4.3).

Farmakokinetiko aliskirena so ocenjevali pri bolnikih, ki so imeli končno ledvično odpoved in so se zdravili s hemodializo. Pri odmerjanju enkratnega peroralnega odmerka 300 mg aliskirena so bile razlike v farmakokinetiki aliskirena zelo majhne (razlika vrednosti C_{\max} je bila manj kot 1,2-kratna, povečanje vrednosti AUC pa največ 1,6-kratno) v primerjavi z ustreznimi zdravimi osebami. Časovni razpored dialize ni bistveno vplival na farmakokinetiko aliskirena pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo. Če bolnik s končno ledvično odpovedjo potrebuje zdravljenje z aliskirenom, ni potrebno prilagajati odmerjanja. Kljub temu pa uporaba aliskirena ni priporočena pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic na farmakokinetiko amlodipina ne vpliva pomembno.

Kot je mogoče pričakovati pri spojnini, ki se izloča skoraj izključno preko ledvic, ima delovanje ledvic izrazit vpliv na kinetiko hidroklorotiazida. Pri okvari ledvic sta vrednosti povprečne najvišje koncentracije v plazmi in AUC hidroklorotiazida povečani, hitrost njegovega izločanja z urinom pa je zmanjšana. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic so opazili 3-kratno povečanje AUC hidroklorotiazida. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so opazili 8-kratno povečanje AUC.

Okvara jeter

Zdravilo Rasitrio je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih z blago do hudo boleznijo jeter ni prišlo do pomembnega vpliva na farmakokinetične lastnosti aliskirena. Zato pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter začetnega odmerka aliskirena ni treba prilagajati.

Klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter so zelo omejeni. Bolniki z insuficienco jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je povečanje AUC za približno 40-60 %, zato je pri bolnikih z okvaro jeter potrebna previdnost.

Geriatrični bolniki

O sistemski izpostavljenosti zdravilu po odmerjanju zdravila Rasitrio pri geriatričnih bolnikih ni na voljo nobenih podatkov. Pri geriatričnih bolnikih (>65 let) je pri samostojnem odmerjanju aliskirena AUC za 50 % večja kot pri mladih osebah. Čas do najvišje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših bolnikih podoben. Pri geriatričnih bolnikih je očistek amlodipina lahko nekoliko zmanjšan, tako da se povečata AUC in razpolovni čas izločanja. Iz navedenih razlogov je pri odmerjanju zdravila Rasitrio bolnikom, ki so stari 65 let ali več, potrebna posebna previdnost, pri odmerjanju bolnikom, ki so stari 75 let ali več, pa skrajna previdnost (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Omejeni podatki kažejo, da je sistemski očistek hidroklorotiazida zmanjšan tako pri zdravih kot pri hipertenzivnih starejših ljudeh v primerjavi z mlajšimi zdravimi prostovoljci. O delovanju hidroklorotiazida pri starejših bolnikih ni specifičnih podatkov.

Pediatrična populacija (bolniki stari manj kot 18 let)

Farmakokinetičnih lastnosti zdravila Rasitrio niso raziskovali. Farmakokinetično populacijsko študijo so izvedli pri 74 hipertenzivnih otrocih, starih od 1 do 17 let (34 bolnikov je bilo starih od 6 do 12 let in 28 bolnikov starih od 13 do 17 let), ki so prejeli med 1,25 in 20 mg amlodipina enkrat oziroma dvakrat dnevno. Pri otrocih, starih od 6 do 12 let in mladostnikih, starih od 13 do 17 let, je bil tipičen peroralni očistek (CL/F) 22,5 oziroma 27,4 l/uro pri fantih in 16,4 oziroma 21,3 l/uro pri puncah. Pri izpostavljenosti je bila opažena velika variabilnost med posamezniki. Podatki o uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, so omejeni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Aliskiren/hidroklorotiazid in aliskiren/amlodipin

Nekliničnih študij toksičnega vpliva samega zdravila Rasitrio niso izvajali, saj so tovrstne študije izvedli za posamezne učinkovine.

V predkliničnih študijah so dobro opredelili profil toksičnega delovanja kombinacij aliskirena/hidroklorotiazida in aliskirena/amlodipina. Podgane so obe kombinaciji večinoma dobro prenašale. Rezultati 2-tedenske in 13-tedenske študije toksičnosti pri peroralnem odmerjanju so skladni z rezultati študij posameznih učinkovin.

Aliskiren

Karcinogeni potencial so ocenjevali v 2-letni študiji na podganah in v 6-mesečni študiji na transgenskih miših, pri čemer karcinogenega potenciala niso zasledili. Pri podganah je pri odmerku 1500 mg/kg/dan prišlo do enega adenoma debelega črevesa in enega adenokarcinoma slepega črevesa, kar pa ni bilo statistično značilno. Čeprav je znano, da aliskiren lahko povzroča draženje, so v študiji z zdravimi prostovoljci, ki so prejeli odmerke 300 mg, ugotovili, da obsega okvir še varnih odmerkov 9 do 11-kratne vrednosti glede na koncentracije v blatu oziroma 6-kratne vrednosti glede na koncentracije v sluznici v primerjavi z odmerkom 250 mg/kg/dan v študiji karcinogenosti na podganah.

Aliskiren ni izražal mutagenega potenciala niti v študijah mutagenosti *in vitro* niti *in vivo*. Pri tem so izvajali tako *in vitro* teste z bakterijskimi in sesalskimi celicami, kot tudi ocenjevanje podgan *in vivo*.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja z aliskirenom niso zasledili znakov toksičnosti za zarodek oziroma plod ali teratogenosti pri odmerkih do 600 mg/kg/dan pri podganah oziroma 100 mg/kg/dan pri kuncih. Odmerki do 250 mg/kg/dan pri podganah niso vplivali na plodnost ter na razvoj ploda pred skotitvijo in po njej. Odmerjanje pri podganah in kuncih je povzročilo sistemsko izpostavljenost zdravilu, ki je bila pri podganah 1 do 4-krat večja, pri kuncih pa 5-krat večja kot pri najvišjem priporočenem odmerku za človeka (300 mg).

Farmakološke študije varnosti niso razkrile nobenega neželenega učinka na centralno živčevje, dihanje in delovanje srčnožilnega sistema. Rezultati toksikoloških študij ponovljenih odmerkov na živalih so bili skladni z znano možnostjo draženja ali s pričakovanimi farmakološkimi učinki aliskirena.

Amlodipin

Podatki o varnosti uporabe amlodipina so ustrezno potrjeni tako v kliničnih kot predkliničnih študijah.

Toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi na osnovi mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi na podlagi

mg/m²), ni bilo nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

Hidroklorotiazid

Predklinično testiranje, na podlagi katerega bi lahko uporabljali hidroklorotiazid pri ljudeh, je obsegalo teste genotoksičnosti *in vitro* in študije toksičnih vplivov na sposobnost razmnoževanja in karcinogenosti pri glodalcih. O hidroklorotiazidu so na voljo obsežni klinični podatki, ki so navedeni v ustreznih poglavjih.

V študijah hidroklorotiazid, ki so ga miši in podgane pred parjenjem in v celotnem obdobju gestacije prejemale s hrano, in sicer v odmerkih do 100 oziroma 4 mg/kg/dan, ni vplival na plodnost niti pri samcih niti pri samicah. Navedeni odmerki hidroklorotiazida pri miših in podganah predstavljajo 19- oziroma 1,5-kratno vrednost najvišjega priporočenega odmerka pri ljudeh, preračunano na enoto mg/m² (za izračun so predpostavljali, da 60-kilogramski bolniku zaužije odmerek 25 mg/dan).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
krospovidon
povidon
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
makrogol
smukec
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
2 leti

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
2 leti

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28, 56 ali 98 tablet.

PVC/poliklorotrifluoroetilen (PCTFE) – Alu pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 30 ali 90 tablet.

Pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 56x1 tableto.

Skupno pakiranje z razdelki za enkratni odmerek (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek) vsebuje 98x1 tableto (2 pakiranja po 49x1).

PA/Alu/PVC – Alu koledarski pretisni omoti:
Posamično pakiranje vsebuje 14, 28 ali 56 tablet.
Skupna pakiranja vsebujejo 98 tablet (2 pakiranja po 49).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/730/049-060

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22 November 2011

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UCINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

• Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo predložil končno poročilo študije ALTITUDE, vključno s podatki iz obdobja enoletne podaljšanje faze za ocenjevanje varnosti zdravila, ki obsegajo rezultate iz obdobja aktivnega zdravljenja do dveh različnih datumov preseka zbiranja podatkov.	31. oktober 2013

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POKRITJE UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/001	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/009	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/002	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/010	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/003	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/004	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/011	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/007	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)
EU/1/11/730/005	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/006	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - BREZ "BLUE BOX" PODATKOV

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49 tablet
del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto

Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/012

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

EU/1/11/730/008

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - Z "BLUE BOX" PODATKI****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN)

Ena tableta vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49) tablet
skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49x1) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/012	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/008	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Rasitrio 150 mg/5 mg/2,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (KOLEDARSKI) (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POKRITJE UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/013	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/021	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/014	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/022	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/015	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/016	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/023	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/019	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)
EU/1/11/730/017	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/018	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - BREZ "BLUE BOX" PODATKOV

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49 tablet
del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto

Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/024	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/020	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - Z "BLUE BOX" PODATKI****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN)

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49) tablet
skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49x1) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/024	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/020	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (KOLEDARSKI) (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POKRITJE UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/025	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/033	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/026	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/034	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/027	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/028	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/035	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/031	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)
EU/1/11/730/029	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/030	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - BREZ "BLUE BOX" PODATKOV****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49 tablet
del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto

Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/036	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/032	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - Z "BLUE BOX" PODATKI****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN)

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49) tablet
skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49x1) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/036	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/032	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (KOLEDARSKI) (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POKRITJE UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/037	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/045	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/038	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/046	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/039	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/040	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/047	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/043	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)
EU/1/11/730/041	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/042	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - BREZ "BLUE BOX" PODATKOV

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49 tablet
del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto

Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/048

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

EU/1/11/730/044

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - Z "BLUE BOX" PODATKI****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN)

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49) tablet
skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49x1) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/048	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/044	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/10 mg/2,5 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (KOLEDARSKI) (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA POSAMIČNEGA PAKIRANJA/ŠKATLA Z RAZDELKI ZA ENKRATNI ODMEREK (perforiran pretisni omot z razdelki za enkratni odmerek)****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložene tablete

14 tablet
28 tablet
30 tablet
56 tablet
90 tablet
98 tablet

5. POSTOPEK IN POKRITJE UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/049	14 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/057	14 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/050	28 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/058	28 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/051	30 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/052	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/059	56 tablet (PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/055	56 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)
EU/1/11/730/053	90 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)
EU/1/11/730/054	98 tablet (PVC/PCTFE pretisni omoti)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - BREZ "BLUE BOX" PODATKOV

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49 tablet
del skupnega pakiranja, ki obsega 2 pakiranji, od katerih vsako vsebuje 49x1 tableto

Ni namenjeno izdajanju posamično.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/060

98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)

EU/1/11/730/056

98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA Z 98 TABLETAMI (2 pakiranji po 49 filmsko obloženih tablet) - Z "BLUE BOX" PODATKI****1. IME ZDRAVILA**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN)

Ena tableta vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki aliskirenijevega hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 25 mg hidroklorotiazida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49) tablet
skupno pakiranje, ki vsebuje 98 (2 pakiranji po 49x1) tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/730/060	98 tablet (2x49, PA/Alu/PVC pretisni omoti)
EU/1/11/730/056	98 tablet (2x49x1, PVC/PCTFE pretisni omoti z razdelki za enkratni odmerek)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILOVI PISAVI

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI (KOLEDARSKI) (PVC/PCTFE ALI PA/Alu/PVC)

1. IME ZDRAVILA

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

ponedeljek
torek
sreda
četrtek
petek
sobota
nedelja

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

B. NAVODILO ZA UPORABO

Zdravilo nima veã dovoljenja za promet

Navodilo za uporabo

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio
3. Kako jemati zdravilo Rasitrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasitrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio vsebuje tri zdravilne učinkovine, to imeni aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid. Vse tri učinkovine pomagajo uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- Aliskiren je snov, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. To so zdravila, ki zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrežno urejen z uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazda, ki jih bolniki jemljejo sočasno v obliki ločenih zdravil. Za te bolnike bi bilo torej ugodneje, če bi jemali samo eno tableto, ki vsebuje vse tri učinkovine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio

Ne jemljite zdravila Rasitrio

- če ste alergični na aliskiren, na amlodipin, na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov), na hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Rasitrio in se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Rasitrio se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti
 - glejte poglavje Nosečnost);
- če imate resne težave z jetri;
- če imate resne težave z ledvicami;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če je vaša raven kalija v krvi prenizka kljub zdravljenju;
- če je vaša raven natrija v krvi prenizka;
- če imate v krvi previsoko koncentracijo kalcija;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasitrio, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasitrio se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če bruhate ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem, ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasitrio in obvestite zdravnika;
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo), tudi če so vam presadili ledvico ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki dovajajo kri v ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasitrio primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;

- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi);
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov;
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali "SLE");
- če imate alergijo ali astmo;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če ste stari 65 let ali več (glejte poglavje Starejši (stari 65 let ali več) spodaj);
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabelost, bolezenska zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, šibkost, nizek krvni tlak, zmanjšano izločanje urina, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Rasisrio);
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaj;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Rasisrio. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezn srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Rasisrio ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Rasisrio pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Starejši

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste stari 65 let ali več, saj ste lahko zato bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom (glejte poglavje 4 o možnih neželenih učinkih). Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali je zdravilo Rasisrio primerno za vas ali ne. Če ste stari 75 let ali več, vam bo zdravnik morda hotel bolj pogosto meriti krvni tlak.

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasisrio

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, ne jemljite zdravila Rasiurio, ampak se posvetujte z zdravnikom:

- ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pektoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravnine holesterola,
- furosemid ali torasemid, to sta zdravila, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2) (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb,
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- nekatera odvajala,
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je metformin, ali insulini),

- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- steroide,
- citotoksična zdravila (zdravila za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid,
- zdravila za artritis,
- zdravila za zdravljenje razjede ali vnetja požiralnika (na primer karbenoksolon),
- mišični relaksanti (zdravila za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),
- antiholinergična zdravila (zdravila, ki jih uporabljamo pri različnih boleznih, kot so krči v prebavilih, krči v sečilih, astma, potovalna bolezen, mišični krči in Parkinsonova bolezen, ter kot dodatno zdravilo pri anesteziji),
- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah).

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščenja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol, amfotericin ali penicilin G.

Zdravilo Rasiurio skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Zdravilo Rasiurio vsebuje hidroklorotiazid, zato se lahko pri uživanju alkohola med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pri vstajanju, zlasti pri vstajanju iz sedečega položaja, omotičnost še močneje izražena.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasiurio). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasiurio še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasiurio. Jemanje zdravila Rasiurio med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasiurio ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasitrio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne smete jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasitrio, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasitrio, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasitrio

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Rasitrio so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotičnost
- nizek krvni tlak
- otekanje rok, gležnjev in stopal (periferni edemi)

Če na začetku zdravljenja pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasitrio. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom. V kliničnih študijah je do nizkega krvnega tlaka prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo dveh učinkovin bodisi aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida (glejte poglavje 2).

O naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko tudi resni, so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo samo aliskiren, samo amlodipin ali samo hidroklorotiazid.

Aliskiren

Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*). Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaji, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (znaki bolezni jeter).

Možni neželeni učinki

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- kožni izpuščaji (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema, glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- nizek krvni tlak
- palpitacije
- kašelj
- srbenje, srbeč izpuščaji (koprivnica)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaji, srbenje, koprivnica ali otekanje obraza, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zaspanost
- omotičnost
- glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- otekanje gležnjev
- otekanje
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)
- depresija

- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- nizek krvni tlak
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapeko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- srbenje; izpuščaj
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- zmedenost

zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- znižano število levkocitov in trombocitov
- alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, koprivnica, težave z dihanjem ali pri požiranju, omotičnost
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- kašelj
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice
- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- bolezen jeter, pri kateri pride do porumenevanja kože in oči ali do temne obarvanosti urina
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

- angioedem (oteženo dihanje ali požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik)
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih; suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože; izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi*)

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- visoka raven kalcija v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- motnje spanja
- omotičnost
- glavobol
- mravljinčenje ali ocrevenelost
- motnje vida
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- diareja
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- sladkor v urinu

Zelo redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi*)

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- šibkost
- podplutbe in pogoste okužbe (aplasična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija)
- zvišana telesna temperatura

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasitrio.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rasitrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete zdravila Rasitrio shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago in svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasitrio

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg vsebuje 150 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasitrio in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg so vijolično bele ovalne tablete z oznako "YIY" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 ali 98 tablet v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet v pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98x1 tableto (2 pakiranj po 49 x1) v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 542 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio
3. Kako jemati zdravilo Rasitrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasitrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio vsebuje tri zdravilne učinkovine, to imeni aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid. Vse tri učinkovine pomagajo uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- Aliskiren je snov, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. To so zdravila, ki zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrezno urejen z uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazda, ki jih bolniki jemljejo sočasno v obliki ločenih zdravil. Za te bolnike bi bilo torej ugodneje, če bi jemali samo eno tableto, ki vsebuje vse tri učinkovine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio

Ne jemljite zdravila Rasitrio

- če ste alergični na aliskiren, na amlodipin, na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov), na hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Rasitrio in se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Rasitrio se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti
 - glejte poglavje Nosečnost);
- če imate resne težave z jetri;
- če imate resne težave z ledvicami;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če je vaša raven kalija v krvi prenizka kljub zdravljenju;
- če je vaša raven natrija v krvi prenizka;
- če imate v krvi previsoko koncentracijo kalcija;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itraconazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasitrio, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasitrio se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če bruhate ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem, ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasitrio in obvestite zdravnika;
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo), tudi če so vam presadili ledvico ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki dovajajo kri v ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasitrio primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;

- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi);
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov;
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali "SLE");
- če imate alergijo ali astmo;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če ste stari 65 let ali več (glejte poglavje Starejši (stari 65 let ali več) spodaj);
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, bolezenska zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, šibkost, nizek krvni tlak, zmanjšano izločanje urina, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Rasisrio);
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaji;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Rasisrio. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezni srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Rasisrio ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Rasisrio pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Starejši

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste stari 65 let ali več, saj ste lahko zato bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom (glejte poglavje 4 o možnih neželenih učinkih). Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali je zdravilo Rasisrio primerno za vas ali ne. Če ste stari 75 let ali več, vam bo zdravnik morda hotel bolj pogosto meriti krvni tlak.

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasisrio

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, ne jemljite zdravila Rasiurio, ampak se posvetujte z zdravnikom:

- ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
- itraconazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravnine holesterola,
- furosemid ali torasemid, to sta zdravila iz sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2) (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb,
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- nekatera odvajala,
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je metformin, ali insulini),

- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- steroide,
- citotoksična zdravila (zdravila za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid,
- zdravila za artritis,
- zdravila za zdravljenje razjede ali vnetja požiralnika (na primer karbenoksolon),
- mišični relaksanti (zdravila za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),
- antiholinergična zdravila (zdravila, ki jih uporabljamo pri različnih boleznih, kot so krči v prebavilih, krči v sečilih, astma, potovalna bolezen, mišični krči in Parkinsonova bolezen, ter kot dodatno zdravilo pri anesteziji),
- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah).

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščenja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol, amfotericin ali penicilin G.

Zdravilo Rasiurio skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Zdravilo Rasiurio vsebuje hidroklorotiazid, zato se lahko pri uživanju alkohola med zdravljenjem z zdravilom Rasiurio pri vstajanju, zlasti pri vstajanju iz sedečega položaja, omotičnost še močneje izražena.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasiurio). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasiurio še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasiurio. Jemanje zdravila Rasiurio med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasiurio ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasitrio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne smete jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasitrio, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasitrio, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasitrio

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Rasitrio so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotičnost
- nizek krvni tlak
- otekanje rok, gležnjev in stopal (periferni edemi)

Če na začetku zdravljenja pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasitrio. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom. V kliničnih študijah je do nizkega krvnega tlaka prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo dveh učinkovin bodisi aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida (glejte poglavje 2).

O naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko tudi resni, so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo samo aliskiren, samo amlodipin ali samo hidroklorotiazid.

Aliskiren

Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*). Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (znaki boleznijeter).

Možni neželeni učinki

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema, glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, obeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- nizek krvni tlak
- palpitacije
- kašelj
- srbenje, srbeč izpuščaj (koprivnica)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zaspanost
- omotičnost
- glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- otekanje gležnjev
- otekanje
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)
- depresija

- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- nizek krvni tlak
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapeko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- srbenje; izpuščaj
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- zmedenost

zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- znižano število levkocitov in trombocitov
- alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, koprivnica, težave z dihanjem ali pri požiranju, omotičnost
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- kašelj
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice
- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- bolezen jeter, pri kateri pride do porumenevanja kože in oči ali do temne obarvanosti urina
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

- angioedem (oteženo dihanje ali požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik)
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih; suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože; izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi*)

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- visoka raven kalcija v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- motnje spanja
- omotičnost
- glavobol
- mravljinčenje ali otrevenost
- motnje vida
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- diareja
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- sladkor v urinu

Zelo redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi*)

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- šibkost
- podplutbe in pogoste okužbe (aplasična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija)
- zvišana telesna temperatura

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasitrio.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rasitrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete zdravila Rasitrio shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasitrio

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasitrio in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg so svetlo rožnate ovalne tablete z oznako "LIL" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 ali 98 tablet v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet v pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98x1 tableto (2 pakiranj po 49 x1) v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 542 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio
3. Kako jemati zdravilo Rasitrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasitrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio vsebuje tri zdravilne učinkovine, to imeni aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid. Vse tri učinkovine pomagajo uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- Aliskiren je snov, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. To so zdravila, ki zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrežno urejen z uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazda, ki jih bolniki jemljejo sočasno v obliki ločenih zdravil. Za te bolnike bi bilo torej ugodneje, če bi jemali samo eno tableto, ki vsebuje vse tri učinkovine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio

Ne jemljite zdravila Rasitrio

- če ste alergični na aliskiren, na amlodipin, na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov), na hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Rasitrio in se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Rasitrio se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti
 - glejte poglavje Nosečnost);
- če imate resne težave z jetri;
- če imate resne težave z ledvicami;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če je vaša raven kalija v krvi prenizka kljub zdravljenju;
- če je vaša raven natrija v krvi prenizka;
- če imate v krvi previsoko koncentracijo kalcija;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasitrio, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasitrio se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če bruhate ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem, ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasitrio in obvestite zdravnika;
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo), tudi če so vam presadili ledvico ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki dovajajo kri v ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasitrio primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;

- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi);
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov;
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali "SLE");
- če imate alergijo ali astmo;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če ste stari 65 let ali več (glejte poglavje Starejši (stari 65 let ali več) spodaj);
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, bolezenska zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, šibkost, nizek krvni tlak, zmanjšano izločanje urina, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Rasisrio);
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaji;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Rasisrio. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezni srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Rasisrio ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Rasisrio pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Starejši

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste stari 65 let ali več, saj ste lahko zato bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom (glejte poglavje 4 o možnih neželenih učinkih). Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali je zdravilo Rasisrio primerno za vas ali ne. Če ste stari 75 let ali več, vam bo zdravnik morda hotel bolj pogosto meriti krvni tlak.

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasisrio

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, ne jemljite zdravila Rasiurio, ampak se posvetujte z zdravnikom:

- ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pektoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravnine holesterola,
- furosemid ali torasemid, to sta zdravila, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2) (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb,
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- nekatera odvajala,
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je metformin, ali insulini),

- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- steroide,
- citotoksična zdravila (zdravila za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid,
- zdravila za artritis,
- zdravila za zdravljenje razjede ali vnetja požiralnika (na primer karbenoksolon),
- mišični relaksanti (zdravila za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),
- antiholinergična zdravila (zdravila, ki jih uporabljamo pri različnih boleznih, kot so krči v prebavilih, krči v sečilih, astma, potovalna bolezen, mišični krči in Parkinsonova bolezen, ter kot dodatno zdravilo pri anesteziji),
- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah).

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščenja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol, amfotericin ali penicilin G.

Zdravilo Rasitrio skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Zdravilo Rasitrio vsebuje hidroklorotiazid, zato ne lahko pri uživanju alkohola med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio pri vstajanju, zlasti pri vstajanju iz sedečega položaja, omotičnost še močneje izražena.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasitrio). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasitrio še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasitrio. Jemanje zdravila Rasitrio med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasitrio ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasitrio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne smete jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasitrio, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasitrio, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasitrio

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Rasitrio so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotičnost
- nizek krvni tlak
- otekanje rok, gležnjev in stopal (periferni edemi)

Če na začetku zdravljenja pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasitrio. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom. V kliničnih študijah je do nizkega krvnega tlaka prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo dveh učinkovin bodisi aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida (glejte poglavje 2).

O naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko tudi resni, so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo samo aliskiren, samo amlodipin ali samo hidroklorotiazid.

Aliskiren

Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*). Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (znaki boleznijeter).

Možni neželeni učinki

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema, glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- nizek krvni tlak
- palpitacije
- kašelj
- srbenje, srbeč izpuščaj (koprivnica)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zaspanost
- omotičnost
- glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- otekanje gležnjev
- otekanje
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)
- depresija

- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- nizek krvni tlak
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapeko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- srbenje; izpuščaj
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- zmedenost

zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- znižano število levkocitov in trombocitov
- alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, koprivnica, težave z dihanjem ali pri požiranju, omotičnost
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- kašelj
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice
- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- bolezen jeter, pri kateri pride do porumenevanja kože in oči ali do temne obarvanosti urina
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

- angioedem (oteženo dihanje ali požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik)
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih; suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože; izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi*)

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- visoka raven kalcija v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- motnje spanja
- omotičnost
- glavobol
- mravljinčenje ali otrevenost
- motnje vida
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- diareja
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- sladkor v urinu

Zelo redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi*)

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- šibkost
- podplutbe in pogoste okužbe (aplasična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija)
- zvišana telesna temperatura

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasitrio.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rasitrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete zdravila Rasitrio shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasitrio

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasitrio in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg so svetlo oranžno rjave ovalne tablete z oznako "OIO" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 ali 98 tablet v koledarskih pretisnih omotih.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) v koledarskih pretisnih omotih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet v pretisnih omotih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98x1 tableto (2 pakiranj po 49 x1) v perforiranih pretisnih omotih z razdelki za enkratni odmerek.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 542 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio
3. Kako jemati zdravilo Rasitrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasitrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio vsebuje tri zdravilne učinkovine, to imeni aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid. Vse tri učinkovine pomagajo uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- Aliskiren je snov, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. To so zdravila, ki zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrežno urejen z uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazda, ki jih bolniki jemljejo sočasno v obliki ločenih zdravil. Za te bolnike bi bilo torej ugodneje, če bi jemali samo eno tableto, ki vsebuje vse tri učinkovine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio

Ne jemljite zdravila Rasitrio

- če ste alergični na aliskiren, na amlodipin, na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov), na hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Rasitrio in se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Rasitrio se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti
 - glejte poglavje Nosečnost);
- če imate resne težave z jetri;
- če imate resne težave z ledvicami;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če je vaša raven kalija v krvi prenizka kljub zdravljenju;
- če je vaša raven natrija v krvi prenizka;
- če imate v krvi previsoko koncentracijo kalcija;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itraconazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasitrio, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasitrio se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če bruhate ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem, ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasitrio in obvestite zdravnika;
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo), tudi če so vam presadili ledvico ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki dovajajo kri v ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasitrio primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;

- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi);
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov;
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali "SLE");
- če imate alergijo ali astmo;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če ste stari 65 let ali več (glejte poglavje Starejši (stari 65 let ali več) spodaj);
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabelost, bolezenska zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, šibkost, nizek krvni tlak, zmanjšano izločanje urina, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Rasisrio);
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaj;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Rasisrio. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezni srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Rasisrio ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Rasisrio pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Starejši

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste stari 65 let ali več, saj ste lahko zato bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom (glejte poglavje 4 o možnih neželenih učinkih). Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali je zdravilo Rasisrio primerno za vas ali ne. Če ste stari 75 let ali več, vam bo zdravnik morda hotel bolj pogosto meriti krvni tlak.

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasisrio

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, ne jemljite zdravila Rasiurio, ampak se posvetujte z zdravnikom:

- ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pectoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravnine holesterola,
- furosemid ali torasemid, to sta zdravila, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2) (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb,
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- nekatera odvajala,
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je metformin, ali insulini),

- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- steroide,
- citotoksična zdravila (zdravila za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosamid,
- zdravila za artritis,
- zdravila za zdravljenje razjede ali vnetja požiralnika (na primer karbenoksolon),
- mišični relaksanti (zdravila za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),
- antiholinergična zdravila (zdravila, ki jih uporabljamo pri različnih boleznih, kot so krči v prebavilih, krči v sečilih, astma, potovalna bolezen, mišični krči in Parkinsonova bolezen, ter kot dodatno zdravilo pri anesteziji),
- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah).

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščenja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol, amfotericin ali penicilin G.

Zdravilo Rasitrio skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Zdravilo Rasitrio vsebuje hidroklorotiazid, zato se lahko pri uživanju alkohola med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio pri vstajanju, zlasti pri vstajanju iz sedečega položaja, omotičnost še močneje izražena.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasitrio). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasitrio še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasitrio. Jemanje zdravila Rasitrio med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasitrio ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasitrio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne smete jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasitrio, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasitrio, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasitrio

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Rasitrio so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotičnost
- nizek krvni tlak
- otekanje rok, gležnjev in stopal (periferni edemi)

Če na začetku zdravljenja pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasitrio. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom. V kliničnih študijah je do nizkega krvnega tlaka prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo dveh učinkovin bodisi aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida (glejte poglavje 2).

O naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko tudi resni, so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo samo aliskiren, samo amlodipin ali samo hidroklorotiazid.

Aliskiren

Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*). Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (znaki boleznijeter).

Možni neželeni učinki

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema, glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- nizek krvni tlak
- palpitacije
- kašelj
- srbenje, srbeč izpuščaj (koprivnica)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zaspanost
- omotičnost
- glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- otekanje gležnjev
- otekanje
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)
- depresija

- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- nizek krvni tlak
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapeko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- srbenje; izpuščaj
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- zmedenost

zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- znižano število levkocitov in trombocitov
- alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, koprivnica, težave z dihanjem ali pri požiranju, omotičnost
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- kašelj
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice
- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- bolezen jeter, pri kateri pride do porumenevanja kože in oči ali do temne obarvanosti urina
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

- angioedem (oteženo dihanje ali požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik)
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih; suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože; izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi*)

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- visoka raven kalcija v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- motnje spanja
- omotičnost
- glavobol
- mravljinčenje ali otrevenost
- motnje vida
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- diareja
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- sladkor v urinu

Zelo redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi*)

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- šibkost
- podplutbe in pogoste okužbe (aplasična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija)
- zvišana telesna temperatura

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasitrio.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rasitrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete zdravila Rasitrio shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasitrio

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki besilata) in 12,5 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krosповidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, rdeči železov oksid (E172), črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasitrio in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg so svetlo rdeče ovalne tablete z oznako "UIU" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 ali 98 tablet v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet v pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasiurio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98x1 tableto (2 pakiranj po 49 x1) v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 542 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Navodilo za uporabo

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmsko obložene tablete
aliskiren/amlodipin/hidroklorotiazid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio
3. Kako jemati zdravilo Rasitrio
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rasitrio
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rasitrio in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio vsebuje tri zdravilne učinkovine, to imeni aliskiren, amlodipin in hidroklorotiazid. Vse tri učinkovine pomagajo uravnati visok krvni tlak (hipertenzijo).

- Aliskiren je snov, ki sodi v skupino zdravil z imenom zaviralci renina. To so zdravila, ki zmanjšujejo količino angiotenzina II, ki nastaja v telesu. Angiotenzin II povzroči, da se krvne žile stisnejo, kar zviša krvni tlak. Zmanjšanje količine angiotenzina II omogoči krvnim žilam, da se sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Amlodipin sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci kalcijevih kanalčkov in pomagajo uravnati visok krvni tlak. Amlodipin omogoči, da se krvne žile razširijo in sprostijo, kar zniža krvni tlak.
- Hidroklorotiazid sodi v skupino zdravil z imenom tiazidni diuretiki. Hidroklorotiazid povečuje odvajanje vode, kar tudi zniža krvni tlak.

Visok krvni tlak povečuje obremenitev srca in arterij. Če to traja dolgo, lahko poškoduje krvne žile v možganih, srcu in ledvicah in lahko povzroči možgansko kap, srčno popuščanje, srčni infarkt ali odpoved ledvic. Zniževanje krvnega tlaka na normalne vrednosti zmanjšuje tveganje, da bi prišlo do navedenih bolezni.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rasitrio

Zdravilo Rasitrio uporabljamo za zdravljenje visokega krvnega tlaka pri odraslih bolnikih, katerih krvni tlak je že ustrezno urejen z uporabo aliskirena, amlodipina in hidroklorotiazda, ki jih bolniki jemljejo sočasno v obliki ločenih zdravil. Za te bolnike bi bilo torej ugodneje, če bi jemali samo eno tableto, ki vsebuje vse tri učinkovine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rasitrio

Ne jemljite zdravila Rasitrio

- če ste alergični na aliskiren, na amlodipin, na druge dihidropiridinske derivate (ki so znani kot zaviralci kalcijevih kanalčkov), na hidroklorotiazid, na sulfonamidna zdravila (zdravila za zdravljenje okužb prsnega koša ali sečil) ali na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če mislite, da bi lahko bili alergični, ne jemljite zdravila Rasitrio in se posvetujte z zdravnikom;
- če ste imeli katero od naslednjih oblik angioedema (težave z dihanjem ali s požiranjem ali otekanje obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika):
 - angioedem v času jemanja aliskirena,
 - prirojeni angioedem,
 - angioedem brez znanega vzroka;
- če ste noseči več kot 3 mesece. (Zdravilu Rasitrio se je bolje izogibati tudi v zgodnji nosečnosti
 - glejte poglavje Nosečnost);
- če imate resne težave z jetri;
- če imate resne težave z ledvicami;
- če ne morete izločati urina (anurija);
- če je vaša raven kalija v krvi prenizka kljub zdravljenju;
- če je vaša raven natrija v krvi prenizka;
- če imate v krvi previsoko koncentracijo kalcija;
- če imate protin (se vam v sklepih nabirajo kristali sečne kisline);
- če jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
 - itakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
 - kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma);
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če imate zelo nizek krvni tlak;
- v primeru šoka, tudi če gre za kardiogeni šok (šok zaradi neustreznega delovanja srca);
- če imate zoženje aortne zaklopke (aortno stenozo);
- če imate srčno popuščanje po akutnem srčnem infarktu.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne začnite jemati zdravila Rasitrio, ampak se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rasitrio se posvetujte s svojim zdravnikom:

- če bruhate ali imate drisko ali če jemljete diuretike (zdravila za odvajanje vode, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu);
- če ste že kdaj imeli angioedem (težave z dihanjem ali s požiranjem, ali otekanjem obraza, rok, stopal, oči, ustnic in/ali jezika): v tem primeru prenehajte jemati zdravilo Rasitrio in obvestite zdravnika;
- če imate težave s srcem;
- če se držite diete z malo soli;
- če se vam je v obdobju 24 ur ali več izrazito zmanjšalo izločanje urina in/ali imate resne težave z ledvicami (če na primer potrebujete dializo), tudi če so vam presadili ledvico ali če imate zoženje ali zaporo arterij, ki dovajajo kri v ledvice;
- če imate okvarjeno delovanje ledvic bo vaš zdravnik pozorno premislil, ali je zdravilo Rasitrio primerno za vas in vas bo mogoče želel pozorno spremljati;

- če imate težave z jetri (moteno delovanje jeter);
- če imate sladkorno bolezen (visoke vrednosti sladkorja v krvi);
- če imate v krvi visoko koncentracijo holesterola ali trigliceridov;
- če imate bolezen, ki se imenuje eritematozni lupus (tudi "lupus" ali "SLE");
- če imate alergijo ali astmo;
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - "zaviralci encima angiotenzinske konvertaze" kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
 - ali
 - "zaviralci angiotenzinskih receptorjev II", kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno;
- če ste stari 65 let ali več (glejte poglavje Starejši (stari 65 let ali več) spodaj);
- če imate znake in simptome, kot so nenavadna žeja, suha usta, splošna oslabeledost, bolezenska zaspanost, nemir, bolečine ali krči v mišicah, šibkost, nizek krvni tlak, zmanjšano izločanje urina, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali nenavadno hiter srčni utrip, kar lahko kaže na prekomerno delovanje hidroklorotiazida (ki je sestavina zdravila Rasisrio);
- če imate po izpostavljanju soncu kožne reakcije, npr. izpuščaj;
- če se vam poslabša vid ali vas začne boleti oko. To sta lahko simptoma povečanega tlaka v očesu in se lahko pojavita v nekaj urah do nekaj tednih jemanja zdravila Rasisrio. Če tega ne zdravimo, lahko pride do trajne okvare vida;
- če imate stenozo ledvične arterije (zoženje krvnih žil, ki dovajajo kri do ene ali obeh ledvic);
- če imate hudo kongestivno popuščanje srca (oblika bolezn srca, pri kateri srce ne more načrpati dovolj krvi po telesu).

Zdravniku morate povedati, če mislite, da ste noseči ali če načrtujete nosečnost. Uporaba zdravila Rasisrio ni priporočljiva v zgodnjem obdobju nosečnosti. Zdravila pa ne smete jemati, če ste več kot 3 mesece noseči, ker lahko jemanje v tem obdobju povzroči resno škodo vašemu otroku (glejte poglavje Nosečnost).

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Rasisrio pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti ni priporočena.

Starejši

Svojega zdravnika morate opozoriti, če ste stari 65 let ali več, saj ste lahko zato bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom (glejte poglavje 4 o možnih neželenih učinkih). Vaš zdravnik bo skrbno pretehtal, ali je zdravilo Rasisrio primerno za vas ali ne. Če ste stari 75 let ali več, vam bo zdravnik morda hotel bolj pogosto meriti krvni tlak.

Pri večini bolnikov, starih 65 let ali več, 300 mg odmerka aliskirena ni pokazal nobenih dodatnih koristi v zniževanju krvnega tlaka v primerjavi s 150 mg odmerkom.

Druga zdravila in zdravilo Rasisrio

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, ne jemljite zdravila Rasiurio, ampak se posvetujte z zdravnikom:

- ciklosporin (zdravilo, ki se ga uporablja pri presaditvah za preprečevanje zavrnitve organa ali pri drugih boleznih, na primer pri revmatoidnem artritisu ali atopijskem dermatitisu),
- itrakonazol (zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb),
- kinidin (zdravilo za uravnavanje srčnega ritma),
- če imate sladkorno bolezen ali okvarjeno delovanje ledvic in jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno.

Zdravniku povejte, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila ali snovi, ki zvečajo količino kalija v krvi. Med njimi so dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, zdravila, ki varčujejo s kalijem in heparin,
- zdravila, ki lahko znižajo količino kalija v krvi, kot so diuretiki (tablete za odvajanje vode), kortikosteroidi, odvajala, karbenoksolon, amfotericin ali penicilin G,
- zdravila za znižanje krvnega tlaka, vključno z metildopo,
- zdravila za zvišanje krvnega tlaka, kot sta noradrenalin ali adrenalin,
- zdravila, ki lahko sprožijo “torsades de pointes” (nepravilen srčni ritem), kot so antiaritmiki (zdravila za zdravljenje težav s srcem) in nekateri antipsihotiki,
- ketokonazol, zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb,
- verapamil, zdravilo za zniževanje visokega krvnega tlaka, uravnavanje srčnega ritma ali za zdravljenje angine pektoris,
- klaritromicin, telitromicin ali eritromicin, ki so antibiotiki za zdravljenje okužb,
- amiodaron, zdravilo za uravnavanje srčnega ritma,
- atorvastatin, zdravilo za zniževanje visoke ravnine holesterola,
- furosemid ali torasemid, to sta zdravila, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki ali tablete za odvajanje vode, zaradi katerih se poveča količina urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščanja) ali edemov (otekanja),
- zdravila, ki lahko znižajo količino natrija v krvi, kot so antidepresivi, antipsihotiki in antiepileptiki (karbamazepin),
- rifampicin, zdravilo za preprečevanje oziroma zdravljenje okužb,
- šentjanževka (*Hypericum perforatum*), zeliščno zdravilo za izboljšanje razpoloženja,
- zdravila za lajšanje bolečin, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2 (zaviralci Cox-2) (ki jih uporabljamo zlasti pri bolnikih, starih več kot 65 let),
- diltiazem, zdravilo za zdravljenje težav s srcem,
- ritonavir, zdravilo za zdravljenje virusnih okužb,
- litij (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih vrst depresij),
- nekatera odvajala,
- zdravila za zdravljenje protina, na primer alopurinol,
- digoksin ali druge glikozide digitalisa (zdravila za zdravljenje težav s srcem),
- vitamin D in kalcijeve soli,
- če jemljete zdravilo iz katere od naslednjih skupin zdravil za zdravljenje visokega krvnega tlaka:
 - “zaviralci encima angiotenzinske konvertaze” kot so enalapril, lizinopril, ramipril in podobno,
- ali
- “zaviralci angiotenzinskih receptorjev II”, kot so valsartan, telmisartan, irbesartan in podobno,
- zdravila za uravnavanje srčnega ritma,
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (peroralna zdravila, kot je metformin, ali insulini),

- zdravila, ki lahko zvišajo raven sladkorja v krvi (zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, diazoksid),
- steroide,
- citotoksična zdravila (zdravila za zdravljenje raka), kot sta metotreksat ali ciklofosfamid,
- zdravila za artritis,
- zdravila za zdravljenje razjede ali vnetja požiralnika (na primer karbenoksolon),
- mišični relaksanti (zdravila za sproščanje mišic, ki jih uporabljajo med operacijami),
- amantadin (zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni, ki ga uporabljamo tudi pri zdravljenju ali preprečevanju določenih bolezni, ki jih povzročajo virusi),
- antiholinergična zdravila (zdravila, ki jih uporabljamo pri različnih boleznih, kot so krči v prebavilih, krči v sečilih, astma, potovalna bolezen, mišični krči in Parkinsonova bolezen, ter kot dodatno zdravilo pri anesteziji),
- holestiramin, holestipol ali druge izmenjevalne smole (snovi, ki jih uporabljamo predvsem za zdravljenje visokih ravni lipidov v krvi),
- alkohol, uspavalne tablete in anestetike (zdravila, ki omogočajo bolnikom, da prestanejo operacije in druge posege),
- jodirana kontrastna sredstva (sredstva, ki jih uporabljajo pri slikovnih preiskavah).

Če jemljete katero od naslednjih zdravil, vam bo moral zdravnik morda spremeniti odmerjanje ali svetovati druge previdnostne ukrepe:

- furosemid ali torasemid, to sta zdravili, ki sodita v skupino zdravil imenovano diuretiki, ki povečujejo količino urina, ki nastaja v telesu, in jih uporabljamo tudi za zdravljenje določenih težav s srcem (srčnega popuščenja) ali edemov (otekanja),
- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, na primer ketokonazol, amfotericin ali penicilin G.

Zdravilo Rasitrio skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne jemljite skupaj z grenivkinim sokom.

Zdravilo Rasitrio vsebuje hidroklorotiazid, zato se lahko pri uživanju alkohola med zdravljenjem z zdravilom Rasitrio pri vstajanju, zlasti pri vstajanju iz sedečega položaja, omotičnost še močneje izražena.

Nosečnost

Če ste noseči, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje Ne jemljite zdravila Rasitrio). Če zanosite v času jemanja tega zdravila, ga takoj prenehajte jemati in se pogovorite s svojim zdravnikom. Če menite, da ste noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravnik vam bo praviloma svetoval, da prenehate z jemanjem zdravila Rasitrio še preden zanosite in vam bo svetoval jemanje drugega zdravila namesto zdravila Rasitrio. Jemanje zdravila Rasitrio med zgodnjo nosečnostjo ni priporočljivo, ko pa ste noseči več kot 3 mesece, ga ne smete jemati, ker lahko uporaba po tretjem mesecu nosečnosti povzroči resno škodo vašemu otroku.

Dojenje

Zdravniku morate povedati, če dojite ali nameravate začeti z dojenjem. Zdravljenje z zdravilom Rasitrio ni priporočljivo za doječe matere. Če želite dojiti, bo zdravnik za vas izbral drugo zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo lahko povzroča omotičnost in zaspanost. Če pri vas prihaja do tega simptoma, ne vozite, ne uporabljajte orodij in ne upravljajte strojev.

3. Kako jemati zdravilo Rasitrio

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika in ne prekoračite predpisanega odmerka. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Običajni odmerek zdravila Rasitrio je ena tableta na dan.

Način uporabe

Tableto pogoltnite celo z malo vode. To zdravilo je treba jemati z lahkim obrokom enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Tega zdravila ne smete jemati skupaj z grenivkinim sokom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rasitrio, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli več tablet zdravila Rasitrio, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rasitrio

Če pozabite vzeti odmerek tega zdravila, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj in nato vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Če pa je že skoraj čas za naslednji odmerek, preprosto vzemite samo naslednjo tableto ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka (dveh tablet naenkrat), če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Ne prenehajte jemati tega zdravila, tudi če se počutite dobro (razen če vam tako naroči zdravnik). Ljudje, ki imajo visok krvni tlak, pogosto ne čutijo s tem povezanih težav. Veliko se jih lahko počuti čisto normalno. Zelo pomembno je, da jemljete to zdravilo natančno tako, kot vam naroči zdravnik, da bodo rezultati zdravljenja kar najboljši, možnost neželenih učinkov pa čim manjša. Redno obiskujte zdravnika, tudi če se počutite dobro.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri uporabi zdravila Rasitrio so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- omotičnost
- nizek krvni tlak
- otekanje rok, gležnjev in stopal (periferni edemi)

Če na začetku zdravljenja pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

omedlevica in/ali stemnitev pred očmi zaradi nizkega krvnega tlaka, do česar lahko prihaja na začetku zdravljenja z zdravilom Rasitrio. Bolniki, ki so stari 65 let ali več, so bolj nagnjeni k neželenim učinkom, ki so povezani z nizkim krvnim tlakom. V kliničnih študijah je do nizkega krvnega tlaka prišlo bolj pogosto pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rasitrio, kot pri tistih, ki so prejeli kombinacijo dveh učinkovin bodisi aliskirena/amlodipina, aliskirena/hidroklorotiazida ali amlodipina/hidroklorotiazida (glejte poglavje 2).

O naslednjih neželenih učinkih, ki so lahko tudi resni, so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo samo aliskiren, samo amlodipin ali samo hidroklorotiazid.

Aliskiren

Nekateri neželeni učinki so lahko resni (pogostnost neznana):

Do teh resnih neželenih učinkov je prišlo le pri majhnem številu bolnikov (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*). Če pride do katerega od spodaj navedenih učinkov, takoj obvestite zdravnika:

- huda alergijska reakcija s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, otekanje obraza, ustnic ali jezika, oteženo dihanje, omotičnost,
- občutek siljenja na bruhanje, izguba apetita, temno obarvan urin ali porumenevanje kože in oči (znaki boleznijeter).

Možni neželeni učinki

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- driska
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana raven kalija v krvi
- omotičnost

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- kožni izpuščaj (to je lahko tudi znak alergijskih reakcij ali angioedema, glejte "Redki" neželeni učinki, spodaj)
- težave z ledvicami, vključno z akutno ledvično odpovedjo (zelo zmanjšanim nastajanjem urina)
- otekanje rok, gležnjev ali stopal (periferni edemi)
- hude kožne reakcije (toksična epidermalna nekroliza in/ali reakcije ustne sluznice - rdeča koža, nastajanje mehurjev na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura)
- nizek krvni tlak
- palpitacije
- kašelj
- srbenje, srbeč izpuščaj (koprivnica)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov

redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- huda alergijska reakcija (anafilaktična reakcija)
- alergijske reakcije (preobčutljivost)
- angioedem (med njegovimi simptomi so lahko oteženo dihanje ali požiranje, izpuščaj, srbenje, koprivnica ali otekanje obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik, omotica)
- zvišana raven kreatinina v krvi
- rdečina (eritem)

Amlodipin

Pri bolnikih, ki so jemali samo amlodipin, so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zaspanost
- omotičnost
- glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
- vročinski oblivi
- bolečine v trebuhu
- slabost s siljenjem na bruhanje
- otekanje gležnjev
- otekanje
- utrujenost
- palpitacije (zavedanje bitja vašega srca)

občasni (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 ljudi*)

- nespečnost
- spremembe razpoloženja (vključno s tesnobo)
- depresija

- tresenje
- motnje okušanja
- nenadna začasna izguba zavesti
- zmanjšana občutljivost kože
- mravljinčenje ali odrevenelost
- motnje vida (vključno z dvojnimi vidom)
- zvonjenje v ušesih
- nizek krvni tlak
- zadihanost
- izcedek iz nosu
- bruhanje
- bolečine v želodcu po obroku
- spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zapeko)
- suha usta
- izpadanje las
- vijolične lise na koži
- razbarvanje kože
- čezmerno znojenje
- srbenje; izpuščaj
- izpuščaj po celem telesu
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah
- mišični krči
- bolečine v hrbtu
- motnje uriniranja
- pogosto uriniranje ponoči
- pogosto uriniranje
- impotenca
- povečanje dojk pri moških
- bolečina v prsih
- šibkost
- bolečine
- slabo počutje
- povečanje telesne mase
- zmanjšanje telesne mase

redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi)

- zmedenost

zelo redki (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi)

- znižano število levkocitov in trombocitov
- alergijske reakcije s simptomi, kot so izpuščaj, srbenje, koprivnica, težave z dihanjem ali pri požiranju, omotičnost
- zvišana vrednost sladkorja v krvi
- povečana okorelost mišic in nezmožnost mišic, da se raztegnejo
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenja skupaj s pekočim občutkom v prstih rok in nog
- srčni infarkt
- nepravilen srčni utrip
- vnetje krvnih žil
- kašelj
- huda bolečina v zgornjem delu trebuha
- vnetje želodčne sluznice
- krvavitev iz dlesni, prekomerna občutljivost dlesni ali njihov povečanje
- vnetje jeter
- bolezen jeter, pri kateri pride do porumenevanja kože in oči ali do temne obarvanosti urina
- nenormalni izvidi testov jetrne funkcije

- angioedem (oteženo dihanje ali požiranje ali otekanje v obraz, roke in stopala, oči, ustnice in/ali jezik)
- kožne reakcije z rdečino in luščenjem kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih; suha koža, izpuščaj, srbeč izpuščaj
- kožni izpuščaj z grobim ali drobnim luščenjem kože; izpuščaj, rdečina kože, mehurčki na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože, zvišana telesna temperatura
- otekanje predvsem v obraz in grlo oziroma žrelo
- prekomerna občutljivost kože na sončno svetlobo

Hidroklorotiazid

Pri bolnikih, ki so jemali samo hidroklorotiazid, so poročali o naslednjih neželenih učinkih, vendar pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

Zelo pogosti (*lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi*)

- znižana raven kalija v krvi
- zvišana raven lipidov v krvi

Pogosti (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi*)

- zvišana raven sečne kisline v krvi
- znižana raven magnezija v krvi
- znižana raven natrija v krvi
- omotičnost, izguba zavesti pri vstajanju
- zmanjšan apetit
- slabost in bruhanje
- srbeč izpuščaj in druge vrste izpuščaja
- nezmožnost doseganja ali ohranjanja erekcije

Redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 ljudi*)

- nizka raven trombocitov v krvi (včasih s krvavitvami ali s podkožnimi podplutbami)
- visoka raven kalcija v krvi
- visoka raven sladkorja v krvi
- poslabšanje metaboličnega stanja pri sladkorni bolezni
- žalostno razpoloženje (depresija)
- motnje spanja
- omotičnost
- glavobol
- mravljinčenje ali otrevenost
- motnje vida
- nepravilen srčni utrip
- bolečine v trebuhu
- zapeka
- diareja
- bolezni jeter, ki jih lahko spremljajo rumena koža in oči
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo
- sladkor v urinu

Zelo redki (*lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 ljudi*)

- zvišana telesna temperatura, vneto žrelo ali razjede v ustih, pogostejše okužbe (pomanjkanje ali znižana koncentracija levkocitov)
- bleda koža, utrujenost, zadihanost, temno obarvan urin (hemolitična anemija)
- izpuščaj, srbenje, koprivnica, oteženo dihanje ali požiranje, omotičnost (preobčutljivostne reakcije)
- zmedenost, utrujenost, trzanje mišic in mišični krči, hitro dihanje (hipokloremična alkalozna)
- oteženo dihanje z zvišano telesno temperaturo, kašelj, piskajoče dihanje, zadihanost (dihalna stiska, vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

- huda bolečina v zgornjem delu trebuha (vnetje trebušne slinavke)
- izpuščaj po obrazu, bolečine v sklepih, težave z mišicami, zvišana telesna temperatura (eritematozni lupus)
- vnetje krvnih žil s simptomi, kot so izpuščaj, vijolično-rdeče pike, zvišana telesna temperatura (vaskulitis)
- huda kožna bolezen, ki povzroča izpuščaj, rdečino kože in mehurjast izpuščaj na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenje kože in zvišano telesno temperaturo (toksična epidermalna nekroliza)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- šibkost
- podplutbe in pogoste okužbe (aplasična anemija)
- poslabšanje vida ali bolečina v očeh zaradi visokega očesnega tlaka (možni znaki akutnega glavkoma zaprtega zakotja)
- huda kožna bolezen, pri kateri pride od izpuščaja, rdeče kože, pojavljanja mehurčkov na ustnicah, očeh ali v ustih, luščenja kože, zvišanja telesne temperature (multiformni eritem)
- mišični krči
- zelo zmanjšano izločanje urina (možni znaki ledvične bolezni ali odpovedi ledvic), šibkost (astenija)
- zvišana telesna temperatura

Če vas kateri od navedenih učinkov huje prizadene, obvestite svojega zdravnika. Morda boste morali prenehati z jemanjem zdravila Rasisrio.

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

5. Shranjevanje zdravila Rasisrio

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake »Uporabno do« oziroma EXP. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Tablete zdravila Rasisrio shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rasisrio

- Ena filmsko obložena tableta zdravila Rasisrio 300 mg/10 mg/25 mg vsebuje 300 mg aliskirena (v obliki hemifumarata), 10 mg amlodipina (v obliki besilata) in 25 mg hidroklorotiazida. Pomožne snovi so mikrokristalna celuloza, krospovidon, povidon, magnezijev stearat, brezvoden koloidni silicijev dioksid, hipromeloza, titanov dioksid (E171), makrogol, smukec, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172).

Izgled zdravila Rasisrio in vsebina pakiranja

- Filmsko obložene tablete zdravila Rasisrio 300 mg/10 mg/25 mg so rjave ovalne tablete z oznako "VIV" vtisnjeno na eni strani ter oznako "NVR" na drugi.

Zdravilo Rasitrio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 14, 28, 56 ali 98 tablet v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98 tablet (2 pakiranj po 49 tablet) v koledarskih pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasitrio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 30 ali 90 tablet v pretisnih oмотih.

Zdravilo Rasitrio je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 56x1 tableto v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

Zdravilo je na voljo tudi v skupnih pakiranjih, ki vsebujejo 98x1 tableto (2 pakiranj po 49 x1) v perforiranih pretisnih oмотih z razdelki za enkratni odmerek.

V vaši državi na trgu morda ni vseh navedenih velikosti pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Velika Britanija

Izdelovalec

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu, se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 542 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>