

BILAGA I
PRODUKTRESUME

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Svagt violett, konvex, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "VY" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasitrio är indicerat som ersättningsbehandling till vuxna patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasitrio är en tablett dagligen.

Patienter som får aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid i separata tabletter som tas samtidigt vid samma tidpunkt varje dag, kan övergå till en fast kombinationstablett av Rasitrio som innehåller samma doser av de ingående komponenterna.

Den fasta doskombinationen ska endast användas efter att en stabil effekt av de enskilda komponenterna, givna samtidigt, har uppnåtts efter dositering. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter 65 år och äldre

Det finns belägg för en ökad risk för biverkningar relaterade till hypotoni hos patienter i åldern 65 år eller äldre som behandlas med Rasitrio. Därför bör särskild försiktighet iaktas vid administrering av Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos denna grupp av patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Äldre patienter 75 år och äldre

Mycket begränsade data finns tillgängliga avseende användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre bör begränsas till patienter för vilka blodtryckskontroll har fastställts för den fria kombinationen av

aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt utan tillhörande säkerhetsproblem, särskilt hypotension. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Rasitrio kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Rasitrio med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Rasitrio till patienter med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Inga dosrekommendationer har fastställts för amlodipin hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasitrio för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasitrio ska tas en gång dagligen med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Rasitrio (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra dihydropyridinderivat eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalcemi och systematisk hyperurikemi, refraktär hypokalemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasitrio avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter men är mera sannolika hos patienter med allergi och astma.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat. Noggrann övervakning av blodtryck, njurfunktion och elektrolyter bör utföras om samtidig administrering är absolut nödvändig.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Geriatriska patienter i åldern 65 år och äldre

Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre. Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Patienter i åldern 65 år eller äldre, är mer mottagliga för hypotoni biverkningar efter behandling med Rasitrio (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Geriatriska patienter i åldern 75 år och äldre

Mycket begränsade effekt-och säkerhetsdata finns tillgängliga för användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för Rasitrio hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan uppträda efter påbörjad behandling med Rasitrio i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasitrio eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Elektrolytbalans

Behandling med Rasitrio bör endast påbörjas efter korrigering för hypokalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Rasitrio avbrytas tills en stabil korrigering av kaliumbalansen uppnåtts.

Hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigering av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Rasitrio, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Det finns inga belägg för att Rasitrio skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver i allmänhet ingen behandling.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Rasitrio används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Det finns inga data om hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos män och/eller beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidigare dialys, nefrotiskt syndrom eller renovaskulär

hypertoni. Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se avsnitten 4.2 och 4.3). Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Liksom för andra läkemedel som påverkar RAAS, bör man vara försiktig när Rasitrio ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Rasitrio till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2). Försiktighet ska iakttas då Rasitrio ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som för andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iakttas vid användning av amlodipin till patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas vid behandling med Rasitrio. Samtidig användning av Rasitrio med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Rasitrio kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utveckas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasitrio på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iakttas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-

angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iaktas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasitrio upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiazid-diuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Rasitrio. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasitrio

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter med hypertoni visade inga kliniskt relevanta förändringar av exponering vid steady-state (AUC) och C_{max} för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid jämfört med motsvarande dubbelkombinationer.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller

ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Rasitrio ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Rasitrio med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

- *Dual RAAS-blockad*

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp)*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapisivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Rasitrio.

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstillsättning i plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås

om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av torasemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oral furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Interaktioner med föda*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2).

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren är acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på

farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A). Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterande polypeptid (OATP)-hämmare*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- *CYP3A4-inducerare*

Inga data finns tillgängliga angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.
- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Rekommenderas inte

- *Litium*

Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

- *Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

- *Amantadin*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

- *Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)*

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktacidosis, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

- *Antikolinerga läkemedel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

- *Läkemedel för behandling av gikt*

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrenivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

- *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

- *Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

- *Betablockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

- *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

- *Vitamin D och kalciumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

- *Icke-polariserande muskelavslappnande medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

- *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekter.

- *Digoxin och andra digitalisglykosider*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi främjar uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

- *Metyldopa*

Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

- *Jodkontrastmedel*

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

- *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasitrio ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni-behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasitrio inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsodem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Rasitrio bör inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasitrio är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasitrio sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjölks. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjölks i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Rasitrio under amning rekommenderas inte. Om Rasitrio används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasitrio.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten

hos rätta var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag och hydroklortiaziddoser på 4 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar Rasitrio.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, dåsigheit, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid i kombination

Säkerhetsprofilen för Rasitrio, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasitrio samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Säkerhetsinformationen för Rasitrio till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna som observerats med Rasitrio är hypotoni och yrsel. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasitrio (aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Rasitrio.

Biverkningar i tabellform:

Biverkningarna för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Information om Rasitrio

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem

Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. I en dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie av Rasitrio var incidensen för perifert ödem 7,1 % jämfört med 8,0 % för dubbelkombinationen aliskiren/amlodipin, 4,1 % för amlodipin/hydroklortiazid och 2,0 % för aliskiren/hydroklortiazid.

I en aktivt kontrollerad korttidsstudie var frekvensen av alla biverkningar som skulle kunna relateras till hypotoni 4,9 % med Rasitrio och upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasitrio, även om de inte observerats vid kliniska provningar.

Aliskiren

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrols (TEN), orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikaria
Sällsynta	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym
Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av "fulminant leversvikt" rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd: I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laborieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population: Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS-blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia, humörsvägningar (inklusive ångest), depression
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
Mindre vanliga	Tremor, smakstörningar, svimning, hypoestesi, parestesi
Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive dubbelseende)
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus

Hjärtat	
Vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, rinit
Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärtor, illamående
Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning), muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymerna (för det mesta förenat med kolestas)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hårfall, purpura, pigmentförluster, svettning, klåda, hudutslag, exantem
Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ankelsvullnad
Mindre vanliga	Ledvärk, myalgi, muskelspasmer, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urineringsbesvär, nocturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem, trötthet
Mindre vanliga	Bröstmärta, svaghet, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktökning, viktnedgång

Exceptionella fall av extrapyramidal syndrom har rapporterats.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Rasitrio. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi
Vanliga	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta	Glykosuri

4.9 Överdoser

Symtom

Det troligaste tecknet på överdosering av Rasitrio torde vara hypotension, beroende på den blodtryckssänkande effekten av kombinationen aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflextakykardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasitrio, bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av kärltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, renin-hämmare; ATC-kod C09XA54

I Rasitrio kombineras tre antihypertensiva aktiva substanser vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare, amlodipin till klassen kalciumkanalblockerare och hydroklortiazid till klassen tiaziddiuretika. När dessa kombineras gör den sammantagna effekten av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalciumkanalmedierad vasodilatation och natriumkloridutsöndring att blodtrycket sjunker i högre grad än med motsvarande dubbelkombinationer.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid-kombinationen

Hos hypertoniker gav administrering av Rasitrio en gång dagligen kliniskt meningsfulla sänkningar av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck, vilka kvarstod under hela dosintervallet på 24 timmar. Den större blodtryckssänkningen med Rasitrio jämfört med respektive dubbelkombination sågs varje timme, även under tidig morgon, med 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.

Rasitrio studerades i en dubbelblind, randomiserad och aktivt kontrollerad studie med 1 181 patienter varav 778 klassificerades som måttligt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande 160-180 mmHg) och 408 som svårt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande >180 mmHg) i utgångsläget. Många av patienterna var obesa (49 %) och över 14 % av hela populationen hade diabetes. Under de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingen fick patienterna trippelkombinationen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 150/5/12,5 mg (N=308), eller dubbelkombinationer av aliskiren/hydroklortiazid 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/hydroklortiazid 5/12,5 mg (N=295). Doserna titrerades till högre doser efter 4 veckor för ytterligare 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 300/10/25 mg, aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg eller amlodipin/hydroklortiazid 10/25 mg.

I denna studie gav Rasitrio i dosen 300/10/25 mg statistiskt signifikanta sänkningar av blodtrycket (systoliskt/diastoliskt) från utgångsläget med 37,9/20,6 mmHg jämfört med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos patienter med måttlig till svår hypertoni. Hos patienter med svår hypertoni (SBP $\geq$ 180 mmHg) var blodtryckssänkningen från utgångsläget 49,5/22,5 mmHg med Rasitrio jämfört med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergrupp av 188 patienter, där patienter i åldern >65 år var knappt representerade och de i åldern >75 år var mycket knappt representerade, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en systolisk/diastolisk blodtryckssänkning av 39,7/21,1 mmHg från utgångsvärdet, jämfört med 31,3/18,74 mmHg för aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg för aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 29,2/16,4 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (delmängden utgör patienter utan avvikande värden, som definieras som en skillnad mellan avläsningar för systoliskt blodtryck (SBP) $\geq$ 10 mmHg av utgångs- och slutvärden). Effekten av Rasitrio observerades redan en vecka efter behandlingsstarten. Den blodtryckssänkande effekten hos patienter med måttlig till svår hypertoni var oberoende av ålder, kön, etnisk tillhörighet, BMI eller överviktsrelaterade sjukdomar (metabola syndromet och diabetes).

Rasitrio var förenat med en signifikant sänkning av plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) från utgångsläget, medan dubbelkombinationen av amlodipin och hydroklortiazid ökade PRA (+170 %). Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

I en öppen säkerhetsstudie under 28 till 54 veckor uppmättes blodtryckseffekten som sekundärt effektmått. Rasitrio i dosen 300/10/25 mg gav genomsnittliga blodtryckssänkningar (systoliska/diastoliska) på 37,3/21,8 mmHg under 28 till 54 veckors behandling. Effekten av Rasitrio kvarstod under ett års behandling, utan märkbar försämring.

I en randomiserad, dubbelblind och aktivt kontrollerad studie under 36 veckor av äldre patienter vars blodtryck inte kunde kontrolleras med aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), sågs kliniskt betydelsefull ytterligare blodtryckssänkning vecka 36 hos patienter som fick Rasitrio i dosen 300/10/25 mg (från en minskning av genomsnittligt SBP/DBP i sittande på 15,0/8,6 mmHg vecka 22 till en minskning på 30,8/14,1 mmHg vecka 36).

Rasitrio har administrerats till över 1 155 patienter i avslutade kliniska prövningar, däribland till 182 patienter under ett år eller längre tid. Behandling med Rasitrio tolererades väl i doser upp till 300 mg/10 mg/25 mg med en total biverkningsincidens jämförbar med för motsvarande dubbelkombinationer, med undantag av symtomatisk hypotoni. Incidensen av alla biverkningar som

skulle kunna ha samband med hypotoni visades i en kontrollerad korttidsstudie vara 4,9 % med Rasitrio jämfört med upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Biverkningsincidensen hade inget samband med kön, ålder (med undantag av symtomatisk hypotoni), BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Biverkningarna har generellt varit lindriga och övergående. Det finns mycket begränsade säkerhetsdata för patienter i åldern >75 år eller för patienter med betydande kardiovaskulär komorbiditet. Behandlingsavbrott på grund av kliniska biverkningar inträffade hos 3,6 % av patienterna som fick Rasitrio jämfört med 2,4 % för aliskiren/amlodipin-, 0,7 % för aliskiren/hydroklortiazid- och 2,7 % för amlodipin/hydroklortiazid-patienterna.

Aliskiren

Aliskiren är en peroralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 12,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumkanalblockeraren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva geriatriska patienter i åldern 65 år eller äldre och geriatriska patienter i åldern 75 år eller äldre (30 %) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg

statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, upptäcktes inga förändringar i ventrikulär remodelering, bedömd av slutlig vänsterkammarslagvolym med aliskiren jämfört med placebo, som tillägg till grundbehandling.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning efter plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Men hos patienter som fick aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotoni och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,11 till förmån för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidigt p= 0,05). Dessutom observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (37,9 % mot 30,2 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,0 % mot 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % mot 28,8 %), händelser relaterade till hypotension (19,7 % mot 16,2 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,6 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dp/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människor.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människor. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har visat gynnsamma kliniska effekter på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och kransartärsjukdom konstaterad genom angiografi.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets- och mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarmhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska

verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na^+Cl^- -transport, genom konkurrens om Cl^- -stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande öknings av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasitrio, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombination

Efter oral administrering av en fast kombinationstablett innehållande aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid uppnåddes maximala koncentrationer av aliskiren inom 1-2 timmar, amlodipin inom 8 timmar och hydroklortiazid inom 2-3 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid efter administrering av en fast kombinationstablett är densamma som vid administrering av de enskilda formuleringarna.

Resultaten från en studie över födans inverkan där man använde en standardiserad måltid med hög fetthalt tillsammans med den fasta kombinationstabletten i dosen 300/10/25 mg visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren i den fasta kombinationstabletten i samma omfattning som vid monoterapi med aliskiren. Födointag hade ingen effekt på farmakokinetiken för amlodipin eller hydroklortiazid i den fasta kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och $\text{AUC}_{0-\text{tau}}$ med 67 % bland hypertoni-patienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max} . Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad. De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatriska patienter (6-17 år gamla) som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Tillgänglig data tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb ($T_{\max}$ cirka 2 timmar).

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Linjäritet

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom terapiområdet.

Särskilda populationer

Rasitrio är ett effektivt antihypertensivt läkemedel som intas en gång dagligen, för vuxna patienter oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

På grund av hydroklortiazidkomponenten är Rasitrio kontraindicerat hos patienter med anuri eller patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3). Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttogs stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Som kan förväntas av en substans som nästan helt utsöndras via njurarna har njurfunktionen en markant effekt på hydroklortiazids kinetik. Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Geriatriska patienter

Det finns inga data om systemisk exponering efter administrering av Rasitrio till geriatriska patienter. AUC för aliskiren är 50 % högre hos geriatriska personer (> 65 år) än hos yngre när aliskiren ges ensamt. Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att minska med åtföljande höjning av AUC och halveringstid hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet vid administrering av Rasitrio till patienter i åldern 65 år och äldre och extrem försiktighet till patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner. Det finns inga specifika data om effekten av hydroklortiazid hos äldre patienter.

Pediatrik population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik har inte studerats. En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin

Inga icke-kliniska toxicitetsstudier av enbart Rasitrio har utförts eftersom sådana studier har gjorts för de enskilda komponenterna.

Toxicitetsprofilerna för kombinationerna aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin är väl beskrivna i prekliniska studier. Båda kombinationerna tolererades generellt väl av råttor. Resultaten av orala toxicitetsstudier under 2 respektive 13 veckor överensstämde med resultaten för de enskilda komponenterna.

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människa vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Hydroklortiazid

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro*- analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt carcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

Hydroklortiazid visade inga negativa effekter på fertiliteten hos mus och råtta av någotdera könet i studier där dessa arter exponerades för läkemedlet via födan, doser upp till 100 respektive 4 mg/dag, före parning och under hela dräktigheten. Dessa hydroklortiaziddoser till mus och råtta motsvarar 19 respektive 1,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa beräknat som mg/m² (under antagande av en oral dos på 25 mg/dag och patientvikt 60 kg.)

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter
Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter
Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter
Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar innehållande 49 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/001-012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusrosa, konvex, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "LIL" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasitrio är indicerat som ersättningsbehandling till vuxna patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasitrio är en tablett dagligen.

Patienter som får aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid i separata tabletter som tas samtidigt vid samma tidpunkt varje dag, kan övergå till en fast kombinationstablett av Rasitrio som innehåller samma doser av de ingående komponenterna.

Den fasta doskombinationen ska endast användas efter att en stabil effekt av de enskilda komponenterna, givna samtidigt, har uppnåtts efter dositering. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter 65 år och äldre

Det finns belägg för en ökad risk för biverkningar relaterade till hypotoni hos patienter i åldern 65 år eller äldre som behandlas med Rasitrio. Därför bör särskild försiktighet iaktas vid administrering av Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos denna grupp av patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Äldre patienter 75 år och äldre

Mycket begränsade data finns tillgängliga avseende användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre bör begränsas till patienter för vilka blodtryckskontroll har fastställts för den fria kombinationen av

aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt utan tillhörande säkerhetsproblem, särskilt hypotension. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Rasitrio kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Rasitrio med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Rasitrio till patienter med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Inga dosrekommendationer har fastställts för amlodipin hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasitrio för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasitrio ska tas en gång dagligen med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Rasitrio (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra dihydropyridinderivat eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalcemi och systematisk hyperurikemi, refraktär hypokalemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasitrio avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter men är mera sannolika hos patienter med allergi och astma.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat. Noggrann övervakning av blodtryck, njurfunktion och elektrolyter bör utföras om samtidig administrering är absolut nödvändig.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Geriatriska patienter i åldern 65 år och äldre

Särskild försiktighet bör iakttas vid administrering Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre. Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Patienter i åldern 65 år eller äldre, är mer mottagliga för hypotoni biverkningar efter behandling med Rasitrio (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Geriatriska patienter i åldern 75 år och äldre

Mycket begränsade effekt-och säkerhetsdata finns tillgängliga för användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för Rasitrio hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan uppträda efter påbörjad behandling med Rasitrio i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasitrio eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Elektrolytobalans

Behandling med Rasitrio bör endast påbörjas efter korrigering för hyopkalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Rasitrio avbrytas tills en stabil korrigering av kaliumbalansen uppnåtts.

Hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigering av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Rasitrio, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremi.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Det finns inga belägg för att Rasitrio skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver i allmänhet ingen behandling.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Rasitrio används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Det finns inga data om hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos män och/eller beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidigare dialys, nefrotiskt syndrom eller renovaskulär

hypertoni. Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se avsnitten 4.2 och 4.3). Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Liksom för andra läkemedel som påverkar RAAS, bör man vara försiktig när Rasitrio ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Rasitrio till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2). Försiktighet ska iaktas då Rasitrio ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som för andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas vid användning av amlodipin till patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas vid behandling med Rasitrio. Samtidig användning av Rasitrio med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Rasitrio kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utveckas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasitrio på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-

angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iaktas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasitrio upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Rasitrio. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasitrio

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter med hypertoni visade inga kliniskt relevanta förändringar av exponering vid steady-state (AUC) och C_{max} för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid jämfört med motsvarande dubbelkombinationer.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex. kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller

ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Rasitrio ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför kräver kombinationen av Rasitrio med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

- *Dual RAAS-blockad*

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp)*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapisivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Rasitrio.

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnadstillsättning i plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås

om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iakttagas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttagas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-30 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AOTs). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av torasemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oral furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Interaktioner med föda*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2).

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren är acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.
- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28 \%$), amlodipin ($\uparrow 29 \%$) eller cimetidin ($\uparrow 19 \%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på

farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.

- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.

- *CYP450-interaktioner*

Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A). Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymerna. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).

- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*

Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och C_{max} för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.

- *Hämmare av organisk, anjontransporterande polypeptid (OATP)-hämmare*

Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- *CYP3A4-inducerare*

Inga data finns tillgängliga angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.
- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Rekommenderas inte

- *Litium*

Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

- *Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

- *Amantadin*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

- *Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)*

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktacidosis, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

- *Antikolinerga läkemedel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

- *Läkemedel för behandling av gikt*

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrenivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfinpyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

- *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla torsade de pointes, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

- *Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

- *Betablockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

- *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

- *Vitamin D och kalciumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t ex vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

- *Icke-polariserande muskelavslappnande medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

- *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekter.

- *Digoxin och andra digitalisglykosider*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi främjar uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

- *Metyldopa*

Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

- *Jodkontrastmedel*

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

- *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasitrio ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni-behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasitrio inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råttor eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råttor har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsodem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Rasitrio bör inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasitrio är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasitrio sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjolk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Rasitrio under amning rekommenderas inte. Om Rasitrio används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasitrio.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten

hos rätta var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag och hydroklortiaziddoser på 4 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar Rasitrio.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, dåsigheit, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid i kombination

Säkerhetsprofilen för Rasitrio, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasitrio samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Säkerhetsinformationen för Rasitrio till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna som observerats med Rasitrio är hypotoni och yrsel. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasitrio (aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Rasitrio.

Biverkningar i tabellform:

Biverkningarna för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Information om Rasitrio

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga Yrsel
Blodkärl
Vanliga Hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga Perifert ödem

Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. I en dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie av Rasitrio var incidensen för perifert ödem 7,1 % jämfört med 8,0 % för dubbelkombinationen aliskiren/amlodipin, 4,1 % för amlodipin/hydroklortiazid och 2,0 % för aliskiren/hydroklortiazid.

I en aktivt kontrollerad korttidsstudie var frekvensen av alla biverkningar som skulle kunna relateras till hypotoni 4,9 % med Rasitrio och upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasitrio, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikaria
Sällsynta	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym
Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av "fulminant leversvikt" rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd: I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laborieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population: Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS-blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia, humörsvängningar (inklusive ångest), depression
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
Mindre vanliga	Tremor, smakstörningar, svimning, hypoestesi, parestesi
Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive dubbelseende)
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus

Hjärtat	
Vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, rinit
Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärtor, illamående
Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning), muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymerna (för det mesta förenat med kolestas)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hårfall, purpura, pigmentförluster, svettning, klåda, hudutslag, exantem
Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ankelsvullnad
Mindre vanliga	Ledvärk, myalgi, muskelspasmer, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urineringsbesvär, nocturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem, trötthet
Mindre vanliga	Bröstmärta, svaghet, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktökning, viktnedgång

Exceptionella fall av extrapyramidal syndrom har rapporterats.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Rasitrio. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi
Vanliga	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta	Synnedsättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta	Glykosuri

4.9 Överdoser

Symtom

Det troligaste tecknet på överdosering av Rasitrio torde vara hypotension, beroende på den blodtryckssänkande effekten av kombinationen aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflextakykardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasitrio, bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av kärltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, renin-hämmare; ATC-kod C09XA54

I Rasitrio kombineras tre antihypertensiva aktiva substanser vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare, amlodipin till klassen kalciumkanalblockerare och hydroklortiazid till klassen tiaziddiuretika. När dessa kombineras gör den sammantagna effekten av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalciumkanalmedierad vasodilatation och natriumkloridutsöndring att blodtrycket sjunker i högre grad än med motsvarande dubbelkombinationer.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid-kombinationen

Hos hypertoniker gav administrering av Rasitrio en gång dagligen kliniskt meningsfulla sänkningar av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck, vilka kvarstod under hela dosintervallet på 24 timmar. Den större blodtryckssänkningen med Rasitrio jämfört med respektive dubbelkombination sågs varje timme, även under tidig morgon, med 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.

Rasitrio studerades i en dubbelblind, randomiserad och aktivt kontrollerad studie med 1 181 patienter varav 778 klassificerades som måttligt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande 160-180 mmHg) och 408 som svårt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande >180 mmHg) i utgångsläget. Många av patienterna var obesa (49 %) och över 14 % av hela populationen hade diabetes. Under de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingen fick patienterna trippelkombinationen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 150/5/12,5 mg (N=308), eller dubbelkombinationer av aliskiren/hydroklortiazid 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/hydroklortiazid 5/12,5 mg (N=295). Doserna titrerades till högre doser efter 4 veckor för ytterligare 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 300/10/25 mg, aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg eller amlodipin/hydroklortiazid 10/25 mg.

I denna studie gav Rasitrio i dosen 300/10/25 mg statistiskt signifikanta sänkningar av blodtrycket (systoliskt/diastoliskt) från utgångsläget med 37,9/20,6 mmHg jämfört med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos patienter med måttlig till svår hypertoni. Hos patienter med svår hypertoni (SBP $\geq$ 180 mmHg) var blodtryckssänkningen från utgångsläget 49,5/22,5 mmHg med Rasitrio jämfört med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergrupp av 188 patienter, där patienter i åldern >65 år var knappt representerade och de i åldern >75 år var mycket knappt representerade, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en systolisk/diastolisk blodtryckssänkning av 39,7/21,1 mmHg från utgångsvärdet, jämfört med 31,3/18,74 mmHg för aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg för aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 29,2/16,4 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (delmängden utgör patienter utan avvikande värden, som definieras som en skillnad mellan avläsningar för systoliskt blodtryck (SBP) $\geq$ 10 mmHg av utgångs- och slutvärden). Effekten av Rasitrio observerades redan en vecka efter behandlingsstarten. Den blodtryckssänkande effekten hos patienter med måttlig till svår hypertoni var oberoende av ålder, kön, etnisk tillhörighet, BMI eller överviktsrelaterade sjukdomar (metabola syndromet och diabetes).

Rasitrio var förenat med en signifikant sänkning av plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) från utgångsläget, medan dubbelkombinationen av amlodipin och hydroklortiazid ökade PRA (+170 %). Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

I en öppen säkerhetsstudie under 28 till 54 veckor uppmättes blodtryckseffekten som sekundärt effektmått. Rasitrio i dosen 300/10/25 mg gav genomsnittliga blodtryckssänkningar (systoliska/diastoliska) på 37,3/21,8 mmHg under 28 till 54 veckors behandling. Effekten av Rasitrio kvarstod under ett års behandling, utan märkbar försämring.

I en randomiserad, dubbelblind och aktivt kontrollerad studie under 36 veckor av äldre patienter vars blodtryck inte kunde kontrolleras med aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), sågs kliniskt betydelsefull ytterligare blodtryckssänkning vecka 36 hos patienter som fick Rasitrio i dosen 300/10/25 mg (från en minskning av genomsnittligt SBP/DBP i sittande på 15,0/8,6 mmHg vecka 22 till en minskning på 30,8/14,1 mmHg vecka 36).

Rasitrio har administrerats till över 1 155 patienter i avslutade kliniska prövningar, däribland till 182 patienter under ett år eller längre tid. Behandling med Rasitrio tolererades väl i doser upp till 300 mg/10 mg/25 mg med en total biverkningsincidens jämförbar med för motsvarande dubbelkombinationer, med undantag av symtomatisk hypotoni. Incidensen av alla biverkningar som

skulle kunna ha samband med hypotoni visades i en kontrollerad korttidsstudie vara 4,9 % med Rasitrio jämfört med upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Biverkningsincidensen hade inget samband med kön, ålder (med undantag av symtomatisk hypotoni), BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Biverkningarna har generellt varit lindriga och övergående. Det finns mycket begränsade säkerhetsdata för patienter i åldern >75 år eller för patienter med betydande kardiovaskulär komorbiditet. Behandlingsavbrott på grund av kliniska biverkningar inträffade hos 3,6 % av patienterna som fick Rasitrio jämfört med 2,4 % för aliskiren/amlodipin-, 0,7 % för aliskiren/hydroklortiazid- och 2,7 % för amlodipin/hydroklortiazid-patienterna.

Aliskiren

Aliskiren är en peroralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 12,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumkanalblockeraren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritystudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva geriatriska patienter i åldern 65 år eller äldre och geriatriska patienter i åldern 75 år eller äldre (30 %) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg

statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, upptäcktes inga förändringar i ventrikulär remodelering, bedömd av slutlig vänsterkammarslagvolym med aliskiren jämfört med placebo, som tillägg till grundbehandling.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning efter plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Men hos patienter som fick aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotoni och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,11 till förmån för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidigt p= 0,05). Dessutom observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (37,9 % mot 30,2 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,0 % mot 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % mot 28,8 %), händelser relaterade till hypotension (19,7 % mot 16,2 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,6 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dp/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människor.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människor. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har visat gynnsamma kliniska effekter på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och kransartärsjukdom konstaterad genom angiografi.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets- och mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammарhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande öknings av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasitrio, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombination

Efter oral administrering av en fast kombinationstablett innehållande aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid uppnåddes maximala koncentrationer av aliskiren inom 1-2 timmar, amlodipin inom 8 timmar och hydroklortiazid inom 2-3 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid efter administrering av en fast kombinationstablett är densamma som vid administrering av de enskilda formuleringarna.

Resultaten från en studie över födans inverkan där man använde en standardiserad måltid med hög fetthalt tillsammans med den fasta kombinationstabletten. Dosen 300/10/25 mg visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren i den fasta kombinationstabletten i samma omfattning som vid monoterapi med aliskiren. Födointag hade ingen effekt på farmakokinetiken för amlodipin eller hydroklortiazid i den fasta kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och AUC_{0-tau} med 67 % bland hypertoni-patienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad.

De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatriska patienter (6-17 år gamla) som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Tillgänglig data tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{max} cirka 2 timmar).

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Linjäritet

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom terapiområdet.

Särskilda populationer

Rasitrio är ett effektivt antihypertensivt läkemedel som intas en gång dagligen, för vuxna patienter oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

På grund av hydroklortiazidkomponenten är Rasitrio kontraindicerat hos patienter med anuri eller patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3). Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Som kan förväntas av en substans som nästan helt utsöndras via njurarna har njurfunktionen en markant effekt på hydroklortiazids kinetik. Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Geriatriska patienter

Det finns inga data om systemisk exponering efter administrering av Rasitrio till geriatriska patienter. AUC för aliskiren är 50 % högre hos geriatriska personer (>65 år) än hos yngre när aliskiren ges ensamt. Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att minska med åtföljande höjning av AUC och halveringstid hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet vid administrering av Rasitrio till patienter i åldern 65 år och äldre och extrem försiktighet till patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner. Det finns inga specifika data om effekten av hydroklortiazid hos äldre patienter.

Pediatrisk population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik har inte studerats. En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin

Inga icke-kliniska toxicitetsstudier av enbart Rasitrio har utförts eftersom sådana studier har gjorts för de enskilda komponenterna.

Toxicitetsprofilerna för kombinationerna aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin är väl beskrivna i prekliniska studier. Båda kombinationerna tolererades generellt väl av råttor. Resultaten av orala toxicitetsstudier under 2 respektive 13 veckor överensstämde med resultaten för de enskilda komponenterna.

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människor vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Hydroklortiazid

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro*- analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt carcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

Hydroklortiazid visade inga negativa effekter på fertiliteten hos mus och råtta av någotdera könet i studier där dessa arter exponerades för läkemedlet via födan, i doser upp till 100 respektive 4 mg/dag, före parning och under hela dräktigheten. Dessa hydroklortiaziddoser till mus och råtta motsvarar 19 respektive 1,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa beräknat som mg/m² (under antagande av en oral dos på 25 mg/dag och patientvikt 60 kg.)

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kalenderblistar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Blistarförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Kalenderblistar i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblistar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Blistarförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblistar) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblistar innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblistar i PA/Aluminium/PVC → Aluminium:
Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter
Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar innehållande 49 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/013-024

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljust orange-brun, konvex, oval filmdragerad tablett med fasade kanter,präglad med "OIO" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasitrio är indicerat som ersättningsbehandling till vuxna patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasitrio är en tablett dagligen.

Patienter som får aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid i separata tabletter som tas samtidigt vid samma tidpunkt varje dag, kan övergå till en fast kombinationstablett av Rasitrio som innehåller samma doser av de ingående komponenterna.

Den fasta doskombinationen ska endast användas efter att en stabil effekt av de enskilda komponenterna, givna samtidigt, har uppnåtts efter dositering. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter 65 år och äldre

Det finns belägg för en ökad risk för biverkningar relaterade till hypotoni hos patienter i åldern 65 år eller äldre som behandlas med Rasitrio. Därför bör särskild försiktighet iaktas vid administrering av Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos denna grupp av patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Äldre patienter 75 år och äldre

Mycket begränsade data finns tillgängliga avseende användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre bör begränsas till patienter för vilka blodtryckskontroll har fastställts för den fria kombinationen av

aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt utan tillhörande säkerhetsproblem, särskilt hypotension. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Rasitrio kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Rasitrio med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Rasitrio till patienter med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Inga dosrekommendationer har fastställts för amlodipin hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasitrio för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasitrio ska tas en gång dagligen med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Rasitrio (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra dihydropyridinderivat eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalcemi och systematisk hyperurikemi, refraktär hypokalemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasitrio avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter men är mera sannolika hos patienter med allergi och astma.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat. Noggrann övervakning av blodtryck, njurfunktion och elektrolyter bör utföras om samtidig administrering är absolut nödvändig.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Geriatriska patienter i åldern 65 år och äldre

Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre. Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Patienter i åldern 65 år eller äldre, är mer mottagliga för hypotoni biverkningar efter behandling med Rasitrio (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Geriatriska patienter i åldern 75 år och äldre

Mycket begränsade effekt-och säkerhetsdata finns tillgängliga för användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för Rasitrio hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan uppträda efter påbörjad behandling med Rasitrio i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasitrio eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Elektrolytobalans

Behandling med Rasitrio bör endast påbörjas efter korrigerings för hyopkalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Rasitrio avbrytas tills en stabil korrigerings av kaliumbalansen uppnåtts.

Hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, öknings av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa öknings kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigerings av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Rasitrio, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremin.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigerings av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Det finns inga belägg för att Rasitrio skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver i allmänhet ingen behandling.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Rasitrio används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Det finns inga data om hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos män och/eller beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidigare dialys, nefrotiskt syndrom eller renovaskulär

hypertoni. Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller anuri (se avsnitten 4.2 och 4.3). Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Liksom för andra läkemedel som påverkar RAAS, bör man vara försiktig när Rasitrio ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Rasitrio till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2). Försiktighet ska iaktas då Rasitrio ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som för andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas vid användning av amlodipin till patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas vid behandling med Rasitrio. Samtidig användning av Rasitrio med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Rasitrio kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utveckas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasitrio på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasitrio upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Rasitrio. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasitrio

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter med hypertoni visade inga kliniskt relevanta förändringar av exponering vid steady-state (AUC) och C_{max} för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid jämfört med motsvarande dubbelkombinationer.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex.

kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Rasitrio ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför bör över kombinationen av Rasitrio med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

- *Dual RAAS-blockad*

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp)*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itraconazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Rasitrio.

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-40 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AQTS). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Interaktioner med föda*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2).

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren är acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 29\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.
- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.
- *CYP450-interaktioner*
Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A). Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).
- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*
Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och $C_{\max}$ för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.
- *Hämmare av organisk, anjontransporterande polypeptid (OATP-hämmare)*
Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- *CYP3A4-hämmare*
Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.
- *CYP3A4-inducerare*
Inga data finns tillgängliga angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.
- *Grapefruktjuice*
Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.
- *Dantrolen (infusion)*
Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.
- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Rekommenderas inte

- *Litium*

Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

- *Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

- *Amantadin*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

- *Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)*

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

- *Antikolinerga läkemedel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

- *Läkemedel för behandling av gikt*

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrenivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

- *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

- *Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

- *Betablockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

- *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

- *Vitamin D och kalciumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

- *Icke-polariserande muskelavslappnande medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

- *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiära deras myelosuppressiva effekter.

- *Digoxin och andra digitalisglykosider*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi främjar uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

- *Metyldopa*

Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

- *Jodkontrastmedel*

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

- *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasitrio ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasitrio inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råtta har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsodem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Rasitrio bör inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasitrio är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasitrio sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjolk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Rasitrio under amning rekommenderas inte. Om Rasitrio används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasitrio.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten

hos rätta var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag och hydroklortiaziddoser på 4 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar Rasitrio.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, dåsigheit, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid i kombination

Säkerhetsprofilen för Rasitrio, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasitrio samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Säkerhetsinformationen för Rasitrio till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna som observerats med Rasitrio är hypotoni och yrsel. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasitrio (aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Rasitrio.

Biverkningar i tabellform:

Biverkningarna för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Information om Rasitrio

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga Yrsel
Blodkärl
Vanliga Hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga Perifert ödem

Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. I en dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie av Rasitrio var incidensen för perifert ödem 7,1 % jämfört med 8,0 % för dubbelkombinationen aliskiren/amlodipin, 4,1 % för amlodipin/hydroklortiazid och 2,0 % för aliskiren/hydroklortiazid.

I en aktivt kontrollerad korttidsstudie var frekvensen av alla biverkningar som skulle kunna relateras till hypotoni 4,9 % med Rasitrio och upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasitrio, även om de inte observerats vid kliniska provningar.

Aliskiren

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikaria
Sällsynta	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym
Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av "fulminant leversvikt" rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd: I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laborieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population: Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS-blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia, humörsvägningar (inklusive ångest), depression
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
Mindre vanliga	Tremor, smakstörningar, svimning, hypoestesi, parestesi
Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive dubbelseende)
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus

Hjärtat	
Vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, rinit
Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärtor, illamående
Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning), muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hårfall, purpura, pigmentförluster, svettning, klåda, hudutslag, exantem
Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ankelsvullnad
Mindre vanliga	Ledvärk, myalgi, muskelkramper, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urineringsbesvär, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem, trötthet
Mindre vanliga	Bröstmärta, svaghet, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktökning, viktnedgång

Exceptionella fall av extrapyramidal syndrom har rapporterats.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Rasitrio. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi
Vanliga	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta	Glykosuri

4.9 Överdoser

Symtom

Det troligaste tecknet på överdosering av Rasitrio torde vara hypotension, beroende på den blodtryckssänkande effekten av kombinationen aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflextakykardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasitrio, bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av kärltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, renin-hämmare; ATC-kod C09XA54

I Rasitrio kombineras tre antihypertensiva aktiva substanser vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare, amlodipin till klassen kalciumkanalblockerare och hydroklortiazid till klassen tiaziddiuretika. När dessa kombineras gör den sammantagna effekten av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalciumkanalmedierad vasodilatation och natriumkloridutsöndring att blodtrycket sjunker i högre grad än med motsvarande dubbelkombinationer.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid-kombinationen

Hos hypertoniker gav administrering av Rasitrio en gång dagligen kliniskt meningsfulla sänkningar av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck, vilka kvarstod under hela dosintervallet på 24 timmar. Den större blodtryckssänkningen med Rasitrio jämfört med respektive dubbelkombination sågs varje timme, även under tidig morgon, med 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.

Rasitrio studerades i en dubbelblind, randomiserad och aktivt kontrollerad studie med 1 181 patienter varav 778 klassificerades som måttligt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande 160-180 mmHg) och 408 som svårt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande >180 mmHg) i utgångsläget. Många av patienterna var obesa (49 %) och över 14 % av hela populationen hade diabetes. Under de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingen fick patienterna trippelkombinationen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 150/5/12,5 mg (N=308), eller dubbelkombinationer av aliskiren/hydroklortiazid 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/hydroklortiazid 5/12,5 mg (N=295). Doserna titrerades till högre doser efter 4 veckor för ytterligare 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 300/10/25 mg, aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg eller amlodipin/hydroklortiazid 10/25 mg.

I denna studie gav Rasitrio i dosen 300/10/25 mg statistiskt signifikanta sänkningar av blodtrycket (systoliskt/diastoliskt) från utgångsläget med 37,9/20,6 mmHg jämfört med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos patienter med måttlig till svår hypertoni. Hos patienter med svår hypertoni (SBP $\geq$ 180 mmHg) var blodtryckssänkningen från utgångsläget 49,5/22,5 mmHg med Rasitrio jämfört med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergrupp av 188 patienter, där patienter i åldern >65 år var knappt representerade och de i åldern >75 år var mycket knappt representerade, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en systolisk/diastolisk blodtryckssänkning av 39,7/21,1 mmHg från utgångsvärdet, jämfört med 31,3/18,74 mmHg för aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg för aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 29,2/16,4 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (delmängden utgör patienter utan avvikande värden, som definieras som en skillnad mellan avläsningar för systoliskt blodtryck (SBP) $\geq$ 10 mmHg av utgångs- och slutvärden). Effekten av Rasitrio observerades redan en vecka efter behandlingsstarten. Den blodtryckssänkande effekten hos patienter med måttlig till svår hypertoni var oberoende av ålder, kön, etnisk tillhörighet, BMI eller överviktsrelaterade sjukdomar (metabola syndromet och diabetes).

Rasitrio var förenat med en signifikant sänkning av plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) från utgångsläget, medan dubbelkombinationen av amlodipin och hydroklortiazid ökade PRA (+170 %). Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

I en öppen säkerhetsstudie under 28 till 54 veckor uppmättes blodtryckseffekten som sekundärt effektmått. Rasitrio i dosen 300/10/25 mg gav genomsnittliga blodtryckssänkningar (systoliska/diastoliska) på 37,3/21,8 mmHg under 28 till 54 veckors behandling. Effekten av Rasitrio kvarstod under ett års behandling, utan märkbar försämring.

I en randomiserad, dubbelblind och aktivt kontrollerad studie under 36 veckor av äldre patienter vars blodtryck inte kunde kontrolleras med aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), sågs kliniskt betydelsefull ytterligare blodtryckssänkning vecka 36 hos patienter som fick Rasitrio i dosen 300/10/25 mg (från en minskning av genomsnittligt SBP/DBP i sittande på 15,0/8,6 mmHg vecka 22 till en minskning på 30,8/14,1 mmHg vecka 36).

Rasitrio har administrerats till över 1 155 patienter i avslutade kliniska prövningar, däribland till 182 patienter under ett år eller längre tid. Behandling med Rasitrio tolererades väl i doser upp till 300 mg/10 mg/25 mg med en total biverkningsincidens jämförbar med för motsvarande dubbelkombinationer, med undantag av symtomatisk hypotoni. Incidensen av alla biverkningar som

skulle kunna ha samband med hypotoni visades i en kontrollerad korttidsstudie vara 4,9 % med Rasitrio jämfört med upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Biverkningsincidensen hade inget samband med kön, ålder (med undantag av symtomatisk hypotoni), BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Biverkningarna har generellt varit lindriga och övergående. Det finns mycket begränsade säkerhetsdata för patienter i åldern >75 år eller för patienter med betydande kardiovaskulär komorbiditet. Behandlingsavbrott på grund av kliniska biverkningar inträffade hos 3,6 % av patienterna som fick Rasitrio jämfört med 2,4 % för aliskiren/amlodipin-, 0,7 % för aliskiren/hydroklortiazid- och 2,7 % för amlodipin/hydroklortiazid-patienterna.

Aliskiren

Aliskiren är en peroralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 12,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumkanalblockeraren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva geriatriska patienter i åldern 65 år eller äldre och geriatriska patienter i åldern 75 år eller äldre (30 %) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg

statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, upptäcktes inga förändringar i ventrikulär remodelering, bedömd av slutlig vänsterkammarslagvolym med aliskiren jämfört med placebo, som tillägg till grundbehandling.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning efter plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Men hos patienter som fick aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotoni och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,11 till förmån för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidigt p= 0,05). Dessutom observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (37,9 % mot 30,2 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,0 % mot 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % mot 28,8 %), händelser relaterade till hypotension (19,7 % mot 16,2 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,6 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dp/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människa.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människa. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har visat gynnsamma kliniska effekter på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och kransartärsjukdom konstaterad genom angiografi.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets- och mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarmhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande öknings av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasitrio, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombination

Efter oral administrering av en fast kombinationstablett innehållande aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid uppnåddes maximala koncentrationer av aliskiren inom 1-2 timmar, amlodipin inom 8 timmar och hydroklortiazid inom 2-3 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid efter administrering av en fast kombinationstablett är densamma som vid administrering av de enskilda formuleringarna.

Resultaten från en studie över födans inverkan där man använde en standardiserad måltid med hög fetthalt tillsammans med den fasta kombinationstabletten. Dosen 300/10/25 mg visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren i den fasta kombinationstabletten i samma omfattning som vid monoterapi med aliskiren. Födointag hade ingen effekt på farmakokinetiken för amlodipin eller hydroklortiazid i den fasta kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och AUC_{0-tau} med 67 % bland hypertoni-patienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad.

De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatriska patienter (6-17 år gamla) som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Tillgänglig data tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till inaktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{max} cirka 2 timmar).

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Linjäritet

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom terapiområdet.

Särskilda populationer

Rasitrio är ett effektivt antihypertensivt läkemedel som intas en gång dagligen, för vuxna patienter oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

På grund av hydroklortiazidkomponenten är Rasitrio kontraindicerat hos patienter med anuri eller patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3). Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Som kan förväntas av en substans som nästan helt utsöndras via njurarna har njurfunktionen en markant effekt på hydroklortiazids kinetik. Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Geriatriska patienter

Det finns inga data om systemisk exponering efter administrering av Rasitrio till geriatriska patienter. AUC för aliskiren är 50 % högre hos geriatriska personer (>65 år) än hos yngre när aliskiren ges ensamt. Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att minska med åtföljande höjning av AUC och halveringstid hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet vid administrering av Rasitrio till patienter i åldern 65 år och äldre och extrem försiktighet till patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner. Det finns inga specifika data om effekten av hydroklortiazid hos äldre patienter.

Pediatrisk population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik har inte studerats. En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin

Inga icke-kliniska toxicitetsstudier av enbart Rasitrio har utförts eftersom sådana studier har gjorts för de enskilda komponenterna.

Toxicitetsprofilerna för kombinationerna aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin är väl beskrivna i prekliniska studier. Båda kombinationerna tolererades generellt väl av råttor. Resultaten av orala toxicitetsstudier under 2 respektive 13 veckor överensstämde med resultaten för de enskilda komponenterna.

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människor vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Hydroklortiazid

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro*- analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt carcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

Hydroklortiazid visade inga negativa effekter på fertiliteten hos mus och råttor av någotdera könet i studier där dessa arter exponerades för läkemedlet via födan, i doser upp till 100 respektive 4 mg/dag, före parning och under hela dräktigheten. Dessa hydroklortiaziddoser till mus och råttor motsvarar 19 respektive 1,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa beräknat som mg/m² (under antagande av en oral dos på 25 mg/dag och patientvikt 60 kg.)

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter
Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter
Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter
Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar innehållande 49 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/025-036

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusröd, konvex, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "UIU" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasitrio är indicerat som ersättningsbehandling till vuxna patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasitrio är en tablett dagligen.

Patienter som får aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid i separata tabletter som tas samtidigt vid samma tidpunkt varje dag, kan övergå till en fast kombinationstablett av Rasitrio som innehåller samma doser av de ingående komponenterna.

Den fasta doskombinationen ska endast användas efter att en stabil effekt av de enskilda komponenterna, givna samtidigt, har uppnåtts efter dositering. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter 65 år och äldre

Det finns belägg för en ökad risk för biverkningar relaterade till hypotoni hos patienter i åldern 65 år eller äldre som behandlas med Rasitrio. Därför bör särskild försiktighet iaktas vid administrering av Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos denna grupp av patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Äldre patienter 75 år och äldre

Mycket begränsade data finns tillgängliga avseende användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre bör begränsas till patienter för vilka blodtryckskontroll har fastställts för den fria kombinationen av

aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt utan tillhörande säkerhetsproblem, särskilt hypotension. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Rasitrio kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Rasitrio med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Rasitrio till patienter med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Inga dosrekommendationer har fastställts för amlodipin hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasitrio för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasitrio ska tas en gång dagligen med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Rasitrio (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra dihydropyridinderivat eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalcemi och systematisk hyperurikemi, refraktär hypokalemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenos).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasitrio avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter men är mera sannolika hos patienter med allergi och astma.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat. Noggrann övervakning av blodtryck, njurfunktion och elektrolyter bör utföras om samtidig administrering är absolut nödvändig.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Geriatriska patienter i åldern 65 år och äldre

Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre. Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Patienter i åldern 65 år eller äldre, är mer mottagliga för hypotoni biverkningar efter behandling med Rasitrio (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Geriatriska patienter i åldern 75 år och äldre

Mycket begränsade effekt-och säkerhetsdata finns tillgängliga för användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för Rasitrio hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan uppträda efter påbörjad behandling med Rasitrio i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasitrio eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Elektrolytobalans

Behandling med Rasitrio bör endast påbörjas efter korrigering för hyopkalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Rasitrio avbrytas tills en stabil korrigering av kaliumbalansen uppnåtts.

Hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, öknings av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa öknings kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigering av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Rasitrio, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremi.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Det finns inga belägg för att Rasitrio skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver i allmänhet ingen behandling.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Rasitrio används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Det finns inga data om hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos män och/eller beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidigare dialys, nefrotiskt syndrom eller renovaskulär

hypertoni. Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se avsnitten 4.2 och 4.3). Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Liksom för andra läkemedel som påverkar RAAS, bör man vara försiktig när Rasitrio ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Rasitrio till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2). Försiktighet ska iakttas då Rasitrio ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som för andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iakttas vid användning av amlodipin till patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas vid behandling med Rasitrio. Samtidig användning av Rasitrio med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Rasitrio kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utveckas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasitrio på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenosis vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iakttas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasitrio upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Rasitrio. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasitrio

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter med hypertoni visade inga kliniskt relevanta förändringar av exponering vid steady-state (AUC) och C_{max} för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid jämfört med motsvarande dubbelkombinationer.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex.

kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Rasitrio ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför bör över kombinationen av Rasitrio med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

- Dual RAAS-blockad

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- Kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp)

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- Grapefruktjuice

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Rasitrio.

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- Interaktioner med P-gp

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-40 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AQTS). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Interaktioner med föda*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2).

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren är acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 29\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.
- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.
- *CYP450-interaktioner*
Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A). Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).
- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*
Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och $C_{\max}$ för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.
- *Hämmare av organisk, anjontransporterande polypeptid (OATP-hämmare)*
Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- *CYP3A4-inducerare*

Inga data finns tillgängliga angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.
- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Rekommenderas inte

- *Litium*

Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

- *Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

- *Amantadin*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

- *Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)*

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

- *Antikolinerga läkemedel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

- *Läkemedel för behandling av gikt*

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrenivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

- *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

- *Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

- *Betablockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

- *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

- *Vitamin D och kalciumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

- *Icke-polariserande muskelavslappnande medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

- *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiella deras myelosuppressiva effekter.

- *Digoxin och andra digitalisglykosider*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi främjar uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

- *Metyldopa*

Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

- *Jodkontrastmedel*

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

- *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasitrio ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasitrio inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råtta har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsodem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Rasitrio bör inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasitrio är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasitrio sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjolk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Rasitrio under amning rekommenderas inte. Om Rasitrio används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasitrio.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten

hos rätta var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag och hydroklortiaziddoser på 4 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar Rasitrio.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, dåsigheit, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid i kombination

Säkerhetsprofilen för Rasitrio, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasitrio samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Säkerhetsinformationen för Rasitrio till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna som observerats med Rasitrio är hypotoni och yrsel. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasitrio (aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Rasitrio.

Biverkningar i tabellform:

Biverkningarna för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Information om Rasitrio

Centrala och perifera nervsystemet
Vanliga Yrsel
Blodkärl
Vanliga Hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga Perifert ödem

Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. I en dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie av Rasitrio var incidensen för perifert ödem 7,1 % jämfört med 8,0 % för dubbelkombinationen aliskiren/amlodipin, 4,1 % för amlodipin/hydroklortiazid och 2,0 % för aliskiren/hydroklortiazid.

I en aktivt kontrollerad korttidsstudie var frekvensen av alla biverkningar som skulle kunna relateras till hypotoni 4,9 % med Rasitrio och upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasitrio, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikaria
Sällsynta	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym
Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av "fulminant leversvikt" rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Ett antal av dessa patienter hade tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd: I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laborieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population: Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS-blockerare är huvudverket en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia, humörsvägningar (inklusive ångest), depression
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
Mindre vanliga	Tremor, smakstörningar, svimning, hypoestesi, parestesi
Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive dubbelseende)
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus

Hjärtat	
Vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, rinit
Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärtor, illamående
Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning), muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzym (för det mesta förenat med kolestas)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hårfall, purpura, pigmentförluster, svettning, klåda, hudutslag, exantem
Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ankelsvullnad
Mindre vanliga	Ledvärk, myalgi, muskelspasmer, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urineringsbesvär, nocturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem, trötthet
Mindre vanliga	Bröstmärta, svaghet, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktökning, viktnedgång

Exceptionella fall av extrapyramidal syndrom har rapporterats.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Rasitrio. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi
Vanliga	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrolys
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta	Glykosuri

4.9 Överdoser

Symtom

Det troligaste tecknet på överdosering av Rasitrio torde vara hypotension, beroende på den blodtryckssänkande effekten av kombinationen aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflextakykardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Om symptomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasitrio, bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av kärltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, renin-hämmare; ATC-kod C09XA54

I Rasitrio kombineras tre antihypertensiva aktiva substanser vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare, amlodipin till klassen kalciumkanalblockerare och hydroklortiazid till klassen tiaziddiuretika. När dessa kombineras gör den sammantagna effekten av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalciumkanalmedierad vasodilatation och natriumkloridutsöndring att blodtrycket sjunker i högre grad än med motsvarande dubbelkombinationer.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid-kombinationen

Hos hypertoniker gav administrering av Rasitrio en gång dagligen kliniskt meningsfulla sänkningar av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck, vilka kvarstod under hela dosintervallet på 24 timmar. Den större blodtryckssänkningen med Rasitrio jämfört med respektive dubbelkombination sågs varje timme, även under tidig morgon, med 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.

Rasitrio studerades i en dubbelblind, randomiserad och aktivt kontrollerad studie med 1 181 patienter varav 778 klassificerades som måttligt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande 160-180 mmHg) och 408 som svårt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande >180 mmHg) i utgångsläget. Många av patienterna var obesa (49 %) och över 14 % av hela populationen hade diabetes. Under de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingen fick patienterna trippelkombinationen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 150/5/12,5 mg (N=308), eller dubbelkombinationer av aliskiren/hydroklortiazid 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/hydroklortiazid 5/12,5 mg (N=295). Doserna titrerades till högre doser efter 4 veckor för ytterligare 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 300/10/25 mg, aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg eller amlodipin/hydroklortiazid 10/25 mg.

I denna studie gav Rasitrio i dosen 300/10/25 mg statistiskt signifikanta sänkningar av blodtrycket (systoliskt/diastoliskt) från utgångsläget med 37,9/20,6 mmHg jämfört med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos patienter med måttlig till svår hypertoni. Hos patienter med svår hypertoni (SBP $\geq$ 180 mmHg) var blodtryckssänkningen från utgångsläget 49,5/22,5 mmHg med Rasitrio jämfört med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergrupp av 188 patienter, där patienter i åldern >65 år var knappt representerade och de i åldern >75 år var mycket knappt representerade, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en systolisk/diastolisk blodtrycksminskning av 39,7/21,1 mmHg från utgångsvärdet, jämfört med 31,3/18,74 mmHg för aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg för aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 29,2/16,4 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (delmängden utgör patienter utan avvikande värden, som definieras som en skillnad mellan avläsningar för systoliskt blodtryck (SBP) $\geq$ 10 mmHg av utgångs- och slutvärden). Effekten av Rasitrio observerades redan en vecka efter behandlingsstarten. Den blodtryckssänkande effekten hos patienter med måttlig till svår hypertoni var oberoende av ålder, kön, etnisk tillhörighet, BMI eller överviktsrelaterade sjukdomar (metabola syndromet och diabetes).

Rasitrio var förenat med en signifikant sänkning av plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) från utgångsläget, medan dubbelkombinationen av amlodipin och hydroklortiazid ökade PRA (+170 %). Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

I en öppen säkerhetsstudie under 28 till 54 veckor uppmättes blodtryckseffekten som sekundärt effektmått. Rasitrio i dosen 300/10/25 mg gav genomsnittliga blodtryckssänkningar (systoliska/diastoliska) på 37,3/21,8 mmHg under 28 till 54 veckors behandling. Effekten av Rasitrio kvarstod under ett års behandling, utan märkbar försämring.

I en randomiserad, dubbelblind och aktivt kontrollerad studie under 36 veckor av äldre patienter vars blodtryck inte kunde kontrolleras med aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), sågs kliniskt betydelsefull ytterligare blodtryckssänkning vecka 36 hos patienter som fick Rasitrio i dosen 300/10/25 mg (från en minskning av genomsnittligt SBP/DBP i sittande på 15,0/8,6 mmHg vecka 22 till en minskning på 30,8/14,1 mmHg vecka 36).

Rasitrio har administrerats till över 1 155 patienter i avslutade kliniska prövningar, däribland till 182 patienter under ett år eller längre tid. Behandling med Rasitrio tolererades väl i doser upp till 300 mg/10 mg/25 mg med en total biverkningsincidens jämförbar med för motsvarande dubbelkombinationer, med undantag av symtomatisk hypotoni. Incidensen av alla biverkningar som

skulle kunna ha samband med hypotoni visades i en kontrollerad korttidsstudie vara 4,9 % med Rasitrio jämfört med upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Biverkningsincidensen hade inget samband med kön, ålder (med undantag av symtomatisk hypotoni), BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Biverkningarna har generellt varit lindriga och övergående. Det finns mycket begränsade säkerhetsdata för patienter i åldern >75 år eller för patienter med betydande kardiovaskulär komorbiditet. Behandlingsavbrott på grund av kliniska biverkningar inträffade hos 3,6 % av patienterna som fick Rasitrio jämfört med 2,4 % för aliskiren/amlodipin-, 0,7 % för aliskiren/hydroklortiazid- och 2,7 % för amlodipin/hydroklortiazid-patienterna.

Aliskiren

Aliskiren är en peroralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 12,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumkanalblockeraren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva geriatriska patienter i åldern 65 år eller äldre och geriatriska patienter i åldern 75 år eller äldre (30 %) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg

statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, upptäcktes inga förändringar i ventrikulär remodelering, bedömd av slutlig vänsterkammarslagvolym med aliskiren jämfört med placebo, som tillägg till grundbehandling.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning efter plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Men hos patienter som fick aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotoni och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,11 till förmån för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidigt p= 0,05). Dessutom observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (37,9 % mot 30,2 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,0 % mot 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % mot 28,8 %), händelser relaterade till hypotension (19,7 % mot 16,2 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,6 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dp/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människor.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människor. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har visat gynnsamma kliniska effekter på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och kransartärsjukdom konstaterad genom angiografi.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets- och mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammарhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande öknings av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasitrio, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombination

Efter oral administrering av en fast kombinationstablett innehållande aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid uppnåddes maximala koncentrationer av aliskiren inom 1-2 timmar, amlodipin inom 8 timmar och hydroklortiazid inom 2-3 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid efter administrering av en fast kombinationstablett är densamma som vid administrering av de enskilda formuleringarna.

Resultaten från en studie över födans inverkan där man använde en standardiserad måltid med hög fetthalt tillsammans med den fasta kombinationstabletten. Dosen 300/10/25 mg visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren i den fasta kombinationstabletten i samma omfattning som vid monoterapi med aliskiren. Födointag hade ingen effekt på farmakokinetiken för amlodipin eller hydroklortiazid i den fasta kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och AUC_{0-tau} med 67 % bland hypertoni-patienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad.

De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatriska patienter (6-17 år gamla) som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Tillgänglig data tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till flera aktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{max} cirka 2 timmar).

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Linjäritet

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom terapiområdet.

Särskilda populationer

Rasitrio är ett effektivt antihypertensivt läkemedel som intas en gång dagligen, för vuxna patienter oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

På grund av hydroklortiazidkomponenten är Rasitrio kontraindicerat hos patienter med anuri eller patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3). Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Som kan förväntas av en substans som nästan helt utsöndras via njurarna har njurfunktionen en markant effekt på hydroklortiazids kinetik. Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Geriatriska patienter

Det finns inga data om systemisk exponering efter administrering av Rasitrio till geriatriska patienter. AUC för aliskiren är 50 % högre hos geriatriska personer (>65 år) än hos yngre när aliskiren ges ensamt. Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att minska med åtföljande höjning av AUC och halveringstid hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet vid administrering av Rasitrio till patienter i åldern 65 år och äldre och extrem försiktighet till patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner. Det finns inga specifika data om effekten av hydroklortiazid hos äldre patienter.

Pediatrisk population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik har inte studerats. En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin

Inga icke-kliniska toxicitetsstudier av enbart Rasitrio har utförts eftersom sådana studier har gjorts för de enskilda komponenterna.

Toxicitetsprofilerna för kombinationerna aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin är väl beskrivna i prekliniska studier. Båda kombinationerna tolererades generellt väl av råttor. Resultaten av orala toxicitetsstudier under 2 respektive 13 veckor överensstämde med resultaten för de enskilda komponenterna.

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människor vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkad hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människa (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Hydroklortiazid

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro*- analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt carcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

Hydroklortiazid visade inga negativa effekter på fertiliteten hos mus och råtta av någotdera könet i studier där dessa arter exponerades för läkemedlet via födan, i doser upp till 100 respektive 4 mg/dag, före parning och under hela dräktigheten. Dessa hydroklortiaziddoser till mus och råtta motsvarar 19 respektive 1,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa beräknat som mg/m² (under antagande av en oral dos på 25 mg/dag och patientvikt 60 kg.)

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Krospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kalenderblistar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Blistarförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Kalenderblistar i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblistar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Blistarförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter

Endosförpackning (perforerad endosblistar) innehållande 56x1 tabletter

Multiförpackningar med perforerade endosblistar innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblistar i PA/Aluminium/PVC → Aluminium:

Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter

Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar innehållande 49 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/037-048

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2011

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) och 25 mg hydroklortiazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Brun, konvex, oval filmdragerad tablett med fasade kanter, präglad med "VIV" på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rasitrio är indicerat som ersättningsbehandling till vuxna patienter med essentiell hypertoni som uppnått adekvat kontroll av blodtrycket med en kombination av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Rekommenderad dos av Rasitrio är en tablett dagligen.

Patienter som får aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid i separata tabletter som tas samtidigt vid samma tidpunkt varje dag, kan övergå till en fast kombinationstablett av Rasitrio som innehåller samma doser av de ingående komponenterna.

Den fasta doskombinationen ska endast användas efter att en stabil effekt av de enskilda komponenterna, givna samtidigt, har uppnåtts efter dositering. Dosen bör anpassas individuellt och justeras i enlighet med patientens svar på behandlingen.

Särskilda populationer

Äldre patienter 65 år och äldre

Det finns belägg för en ökad risk för biverkningar relaterade till hypotoni hos patienter i åldern 65 år eller äldre som behandlas med Rasitrio. Därför bör särskild försiktighet iakttas vid administrering av Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre.

Den rekommenderade startdosen för aliskiren hos denna grupp av patienter är 150 mg. Ingen kliniskt betydelsefull, ytterligare blodtryckssänkning observeras genom att öka dosen till 300 mg hos majoriteten av äldre patienter.

Äldre patienter 75 år och äldre

Mycket begränsade data finns tillgängliga avseende användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 5.2). Användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre bör begränsas till patienter för vilka blodtryckskontroll har fastställts för den fria kombinationen av

aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som tas samtidigt utan tillhörande säkerhetsproblem, särskilt hypotension. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.4, 4.8, 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet (GFR) 89-60 ml/min/1,73 m² respektive 59-30 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.4 och 5.2). På grund av hydroklortiazidkomponenten, är Rasitrio kontraindicerat för användning hos patienter med anuri och patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Samtidig användning av Rasitrio med angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) eller angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitten 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat för användning hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Rasitrio till patienter med lätt till måttlig nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom. Inga dosrekommendationer har fastställts för amlodipin hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 4.4).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rasitrio för barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning. Tabletterna bör sväljas hela med vatten. Rasitrio ska tas en gång dagligen med en lätt måltid, helst vid samma tidpunkt varje dag. Grapefruktjuice ska inte tas tillsammans med Rasitrio (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot andra dihydropyridinderivat eller mot andra sulfonamiderivat.
- Angioödem i samband med tidigare behandling med aliskiren.
- Hereditärt eller idiopatiskt angioödem.
- Under andra och tredje trimestern vid graviditet (se avsnitt 4.6).
- Anuri.
- Gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²).
- Hyponatremi, hyperkalcemi och systematisk hyperurikemi, refraktär hypokalemi.
- Gravt nedsatt leverfunktion.
- Samtidig användning av aliskiren med ciklosporin och itraconazol, två mycket kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp), och andra kraftiga hämmare av P-gp (t.ex. kinidin), är kontraindicerat (se avsnitt 4.5).
- Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.5 och 5.1).
- Svår hypotension.
- Chock (inklusive kardiogen chock).
- Obstruktion av utflöde från vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis).
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Om kraftig och ihållande diarré uppstår, bör behandlingen med Rasitrio avbrytas (se avsnitt 4.8).

Liksom med alla antihypertensiva läkemedel kan en kraftig blodtryckssänkning hos patienter med ischemisk kardiopati eller ischemisk kardiovaskulär sjukdom leda till hjärtinfarkt eller stroke.

Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid.

Överkänslighetsreaktioner mot hydroklortiazid kan uppträda hos patienter men är mera sannolika hos patienter med allergi och astma.

Systemisk lupus erythematosus

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, har rapporterats förvärra eller aktivera systemisk lupus erythematosus.

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Hypotension, synkope, stroke, hyperkalemi och förändringar i njurfunktion (inklusive akut njursvikt) har rapporterats bland känsliga individer, speciellt vid kombinationer med olika läkemedel som påverkar detta systemet (se avsnitt 5.1). Dubbel renin-angiotensin-aldosteronsystem-blockad genom att kombinera aliskiren med en angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare) eller en angiotensin-II-receptorblockerare (ARB) är därför inte rekommenderat. Noggrann övervakning av blodtryck, njurfunktion och elektrolyter bör utföras om samtidig administrering är absolut nödvändig.

Användning av aliskiren i kombination med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Geriatriska patienter i åldern 65 år och äldre

Särskild försiktighet bör iakttagas vid administrering Rasitrio hos patienter i åldern 65 år eller äldre. Symtomatisk hypotoni inträffade med högre frekvens hos patienter med okomplicerad hypertoni som behandlades med Rasitrio än hos patienter som behandlades med dubbelkombinationerna aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid. Patienter i åldern 65 år eller äldre, är mer mottagliga för hypotoni biverkningar efter behandling med Rasitrio (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Geriatriska patienter i åldern 75 år och äldre

Mycket begränsade effekt-och säkerhetsdata finns tillgängliga för användning av Rasitrio hos patienter i åldern 75 år eller äldre. Extrem försiktighet, inklusive mer frekvent övervakning av blodtryck, rekommenderas (se avsnitt 4.2, 4.8, 5.1 och 5.2).

Hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, däribland amlodipin, bör användas med försiktighet till patienter med kronisk hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Det finns inga uppgifter om kardiovaskulär mortalitet och morbiditet för Rasitrio hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 5.1).

Aliskiren bör användas med försiktighet till patienter med hjärtsvikt som behandlats med furosemid eller torasemid (se avsnitt 4.5).

Risk för symtomatisk hypotension

Symtomatisk hypotension kan uppträda efter påbörjad behandling med Rasitrio i följande fall:

- Patienter med markant dehydrering eller patienter med natriumförluster (t.ex. dem som får höga doser av diuretika) eller
- Samtidig användning av aliskiren och andra läkemedel som verkar på RAAS.

Dehydrering eller natriumförlust ska åtgärdas före administrering av Rasitrio eller också ska behandlingen inledas under noggrann medicinsk övervakning.

Elektrolytobalans

Behandling med Rasitrio bör endast påbörjas efter korrigering för hyopkalemi och eventuell samtidig hypomagnesemi. Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hypokalemi eller förvärra redan existerande hypokalemi. Tiaziddiuretika ska ges med försiktighet till patienter med tillstånd som innebär ökad kaliumförlust, till exempel saltförlorande nefropati och prerenalt (kardiogent) nedsatt njurfunktion. Om hypokalemi utvecklas under hydroklortiazidbehandling bör behandling med Rasitrio avbrytas tills en stabil korrigering av kaliumbalansen uppnåtts.

Hypokalemi kan utvecklas vid användning av tiaziddiuretika. Risken för hypokalemi är större hos patienter med levercirros, patienter med påskyndad diures, patienter med otillräckligt oralt intag av elektrolyter och patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) (se avsnitten 4.5 och 4.8).

Omvänt, ökning av kaliumhalten i serum har observerats efter marknadsföringsgodkännandet av aliskiren och dessa ökning kan förvärras vid samtidig användning av andra läkemedel som verkar på RAAS eller av icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID). I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 4.8).

Tiaziddiuretika kan påskynda nydebuterande hyponatremi och hypokloremisk alkalos eller förvärra redan existerande hyponatremi. Hyponatremi, åtföljt av neurologiska symtom (illamående, progressiv förvirring, apati) har observerats. Behandling med hydroklortiazid bör endast påbörjas efter korrigering av tidigare hyponatremi. Vid allvarlig eller snabb utveckling av hyponatremi under behandling med Rasitrio, bör behandlingen avbrytas tills normalisering av natremi.

Alla patienter som får tiaziddiuretika bör regelbundet övervakas med avseende på rubbningar i elektrolytbalansen, särskilt kalium, natrium och magnesium.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan orsaka en intermittent och lätt förhöjning av serumkalcium om det inte finns några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utvecklas under behandlingen. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Markant hyperkalcemi kan vara tecken på latent hyperparatyreos. Tiazider bör sättas ut innan paratyroidfunktionen testas.

Det finns inga belägg för att Rasitrio skulle reducera eller förhindra diuretikainducerad hyponatremi. Kloridbrist är vanligen lindrig och kräver i allmänhet ingen behandling.

Nedsatt njurfunktion och njurtransplantation

Tiaziddiuretika kan framkalla azotemi hos patienter med kronisk njursjukdom. När Rasitrio används hos patienter med nedsatt njurfunktion, rekommenderas regelbunden övervakning av serumelektrolytnivåer inklusive kalium-, kreatinin- och urinsyrenivåerna i serum. Det finns inga data om hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ eller 1,70 mg/dl hos kvinnor och ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ eller 2,00 mg/dl hos män och/eller beräknad glomerulär filtrationshastighet (GFR) <30 ml/min/1,73 m²), tidigare dialys, nefrotiskt syndrom eller renovaskulär

hypertoni. Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) eller anuri (se avsnitten 4.2 och 4.3). Ingen justering av dosen är nödvändig hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion.

Liksom för andra läkemedel som påverkar RAAS, bör man vara försiktig när Rasitrio ges under betingelser som predisponerar för nedsatt njurfunktion såsom hypovolemi (t.ex. på grund av blodförlust, svår eller långvarig diarré, långvariga kräkningar osv.), hjärtsjukdom, leversjukdom, diabetes mellitus eller njursjukdom. Samtidig användning av aliskiren och ACE-hämmare eller ARB är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²). Akut njursvikt, reversibel vid avbrytande av behandling, har rapporterats vid uppföljning efter godkännandet för försäljning hos patienter i riskzonen som fått aliskiren. Om tecken på njursvikt förekommer bör behandling med aliskiren omedelbart avbrytas.

Det finns ingen erfarenhet av administrering av Rasitrio till patienter som nyligen genomgått njurtransplantation. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat till hypertensiva patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitten 4.3 och 5.2). Försiktighet ska iaktas då Rasitrio ges till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion eller progressiv leversjukdom (se avsnitten 4.2 och 5.2).

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts.

Aorta- och mitralisklaffstenos, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som för andra kärlvidgande medel ska särskild försiktighet iaktas vid användning av amlodipin till patienter som lider av aorta- eller mitralisklaffstenos eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati.

Metabola och endokrina effekter

Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förändra glukostoleransen och höja serumnivån av kolesterol, triglycerider och urinsyra. Hos patienter med diabetes kan dosjustering av insulin eller orala blodglukossänkande medel krävas vid behandling med Rasitrio. Samtidig användning av Rasitrio med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus (se avsnitt 4.3).

På grund av innehållet av hydroklortiazid är Rasitrio kontraindicerat vid symtomatisk hyperurikemi. Hydroklortiazid kan höja serumnivån av urinsyra på grund av reducerad clearance av urinsyra och kan orsaka eller förvärra hyperurikemi samt orsaka urinsyregikt hos känsliga patienter.

Tiazider minskar kalciumutsöndringen i urinen och kan ge en intermittent och lätt förhöjning av kalcium i serum utan några kända störningar i kalciummetabolismen. Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med hyperkalcemi och bör endast användas efter korrigering av en på förhand existerande hyperkalcemi. Rasitrio bör utsättas om hyperkalcemi utveckas under behandling. Serumnivåerna av kalcium bör regelbundet kontrolleras under behandling med tiazider. Påtaglig hyperkalcemi kan vara belägg för dold hyperparatyreos. Tiazider ska utsättas innan test på parathyreoideafunktionen utföres.

Njurartärstenos

Det finns inga kontrollerade kliniska data från användning av Rasitrio på patienter med unilateral eller bilateral njurartärstenos eller stenos vid en kvarvarande njure. Det finns emellertid, liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, en ökad risk för njurinsufficiens, inklusive akut njursvikt, när patienter med njurartärstenos behandlas med aliskiren. Därför bör försiktighet iaktas hos dessa patienter. Om njursvikt inträffar ska behandlingen avbrytas.

Anafylaktiska reaktioner och angioödem

Anafylaktiska reaktioner har observerats under behandling med aliskiren efter marknadsföringsgodkännandet (se avsnitt 4.8). Liksom för andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet, har angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) rapporterats hos patienter som behandlats med aliskiren.

Ett antal av dessa patienter hade angioödem eller symtom på angioödem i anamnesen, i några fall efter behandling med andra läkemedel som kan orsaka angioödem, inklusive RAAS-blockerare (angiotensinkonvertashämmare eller angiotensinreceptorblockerare) (se avsnitt 4.8).

Vid uppföljning efter marknadsintroduktion, har angioödem och angioödem-liknande reaktioner observerats när aliskiren administrerades tillsammans med ACE-hämmare eller ARB (se avsnitt 4.8).

Särskild försiktighet är nödvändig hos patienter med anlag för överkänslighet.

Patienter med angioödem i anamnesen kan löpa ökad risk för att drabbas av angioödem under behandling med aliskiren (se avsnitten 4.3 och 4.8). Försiktighet ska därför iakttas vid förskrivning av aliskiren till patienter med angioödem i anamnesen och dessa patienter ska övervakas noggrant under behandlingen (se avsnitt 4.8), särskilt i början av behandlingen.

Om anafylaktiska reaktioner eller angioödem inträffar, ska behandling med Rasitrio upphöra omgående och lämplig behandling och övervakning sättas in tills att tecken och symtom försvunnit helt och hållet. Patienterna bör informeras om att rapportera till läkare alla tecken som kan tyda på en allergisk reaktion, speciellt svårigheter i att andas eller svälja, svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar eller tunga. Om tungan, stämbanden eller struphuvudet påverkas ska adrenalin ges. Dessutom ska nödvändiga åtgärder vidtas för att upprätthålla öppna luftvägar.

Fotosensitivitet

Fall av fotosensitivetsreaktioner har rapporterats för tiaziddiuretika (se avsnitt 4.8). Om fotosensitivetsreaktioner inträffar rekommenderas att avbryta behandlingen med Rasitrio. Om det anses nödvändigt att återinsätta det diuretiska läkemedlet bör de exponerade ytorna skyddas för sol och artificiellt UVA.

Akut trångvinkelglaukom

Hydroklortiazid, som är en sulfonamid, har associerats med en idiosynkratisk reaktion som leder till akut övergående myopi (närsynthet) och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut insättande försämring av synskärpan eller okulär smärta och inträffar vanligen inom löpet av timmar till veckor från behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära behandlingen är att sätta ut hydroklortiazid så snabbt som möjligt. Omedelbar medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Patienter med tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan ha högre risk för att utveckla akut trångvinkelglaukom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Information om interaktioner för Rasitrio

En populationsfarmakokinetisk analys av patienter med hypertoni visade inga kliniskt relevanta förändringar av exponering vid steady-state (AUC) och C_{max} för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid jämfört med motsvarande dubbelkombinationer.

Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum: Hydroklortiazids kaliumuttömmande effekt dämpas av aliskirens kaliumsparande effekt. Denna effekt hos hydroklortiazid på serumkalium kan emellertid förstärkas av andra läkemedel som förknippas med kaliumförlust och hypokalemi (t.ex. andra kaliuretiska diuretika, kortikosteroider, laxermedel, adrenokortikotropt hormon (ACTH), amfotericin, karbenoxolon, penicillin G och salicylsyraderivat). Omvänt kan, samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t.ex.

kaliumsparande diuretika, kaliumtillägg, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) leda till ökning i kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iakttas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar: Periodisk monitorering av serumkalium rekommenderas när Rasitrio ges tillsammans med läkemedel som påverkas av serumkaliumstörningar (t.ex. digitalisglykosider, antiarytmika).

Icke-steroida antiinflammatoriska medel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (COX-2-hämmare), acetylsalicylsyra och icke-selektiva NSAID-medel: Liksom andra substanser som påverkar renin-angiotensinsystemet, kan NSAID minska den antihypertensiva effekten av aliskiren. NSAID kan även minska den diuretiska och antihypertensiva effekten av hydroklortiazid.

Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (dehydrerade patienter eller äldre patienter) kan samtidig behandling av aliskiren och hydroklortiazid med NSAID resultera i ytterligare försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, som vanligtvis är reversibel. Därför bör över kombinationen av Rasitrio med NSAID försiktighet, särskilt hos äldre patienter.

Information om interaktioner för aliskiren

Kontraindikationer (se avsnitt 4.3)

- *Dual RAAS-blockad*

Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Kraftiga hämmare av P-glykoprotein (P-gp)*

I en läkemedelsinteraktionsstudie på friska frivilliga visades att enkeldoser av ciklosporin (200 och 600 mg) ökar C_{max} för aliskiren 75 mg med ungefär en faktor 2,5 och AUC med ungefär en faktor 5. Ökningen kan vara större med högre doser av aliskiren. Hos friska personer ökar itrakonazol (100 mg) AUC och C_{max} för aliskiren (150 mg) med en faktor 6,5 respektive en faktor 5,8. Därför är samtidig behandling med aliskiren och kraftiga hämmare av P-gp kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Inte rekommenderat (se avsnitt 4.2)

- *Grapefruktjuice*

Intag av grapefruktjuice med aliskiren resulterade i en minskning av AUC och C_{max} för aliskiren. Samtidig behandling med aliskiren 150 mg resulterade i en 61 % minskning av AUC för aliskiren och samtidigt intag av aliskiren 300 mg resulterade i en 38 % minskning av AUC för aliskiren. Denna minskning beror sannolikt på en hämning av organiskt, anjontransporterat, polypeptid-medierat upptag av aliskiren med grapefruktjuice i mag-tarmkanalen. Därför, på grund av risken för terapivikt, ska grapefruktjuice inte tas tillsammans med Rasitrio.

Vid samtidig användning krävs försiktighet

- *Interaktioner med P-gp*

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) har i prekliniska studier konstaterats vara det huvudsakliga aktiva transportsystemet involverat i absorption i tarmen och utsöndring via gallan av aliskiren. Rifampicin, som är en inducerare av P-gp, minskade biotillgängligheten av aliskiren med cirka 50 % i en klinisk studie. Andra inducerare av P-gp (Johannesört) skulle kunna minska biotillgängligheten av aliskiren. Även om detta inte har undersökts för aliskiren, är det känt att P-gp också kontrollerar vävnadsupptag för en mängd av substrat och hämmare av P-gp kan öka vävnad-till-plasmakoncentrationsförhållandena. Hämmare av P-gp kan därför öka vävnadsnivåerna mer än plasmanivåerna. Potentialen för läkemedelsinteraktioner relaterade till P-gp kommer troligen att bero på graden av hämning av denna transportör.

- *Måttliga hämmare av P-gp*

Samtidig administrering med ketokonazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) och aliskiren (300 mg) resulterade i en 76 % respektive 97 % ökning av AUC för aliskiren. Förändringen i plasmanivåer för aliskiren i närvaro av ketokonazol eller verapamil förväntas vara inom det intervall, som skulle uppnås om dosen av aliskiren fördubblades. Doser av aliskiren upp till 600 mg, eller två gånger den högsta rekommenderade terapeutiska dosen, har tolererats väl i kontrollerade kliniska studier. Prekliniska studier indikerar att samtidig administrering av aliskiren och ketokonazol förbättrar gastrointestinal absorption av aliskiren och minskar biliär utsöndring. Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med aliskiren och ketokonazol, verapamil eller andra måttliga hämmare av P-gp (klaritromycin, telitromycin, erytromycin, amiodaron).

- *Läkemedel som påverkar kaliumnivåerna i serum*

Samtidig användning av andra substanser, som påverkar RAAS, av NSAID eller av substanser som ökar kaliumnivåerna i serum (t ex kaliumsparande diuretika, kaliumtillskott, saltersättningar som innehåller kalium, heparin) kan leda till ökning av kaliumnivåer i serum. Om samtidig behandling med dessa läkemedel, som påverkar serumkaliumnivåer, är nödvändig ska försiktighet iaktas. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

- *Furosemid och torasemid*

Oral administrering av aliskiren samtidigt med furosemid hade ingen effekt på aliskirens farmakokinetik men minskade exponeringen för furosemid med 20-40 % (aliskirens effekt på intramuskulärt eller intravenöst administrerat furosemid har inte studerats). Efter upprepade doser furosemid (60 mg/dag) givet tillsammans med aliskiren (300 mg/dag) till patienter med hjärtsvikt minskade natriumutsöndringen i urinen och urinvolymen under de första 4 timmarna med 31 % respektive 24 % jämfört med enbart furosemidbehandling. Medelvikten hos patienter som behandlades med furosemid och samtidigt 300 mg aliskiren (84,6 kg) var högre än vikten hos patienter som behandlades enbart med furosemid (83,4 kg). När furosemid administrerades samtidigt med aliskiren 150 mg/dag noterades mindre förändringar i furosemids farmakokinetik och effekt.

Den kliniska data som finns tillgänglig tyder inte på att högre doser av torasemid användes efter samtidig administrering med aliskiren. Renal utsöndring av torasemid är känd för att medieras av organiska anjontransportörer (AQTS). Aliskiren elimineras till en liten del renalt och endast 0,6% av dosen aliskiren kan återfinnas i urinen efter oral administrering (se avsnitt 5.2). Eftersom aliskiren har visat sig vara ett substrat för den organiska, anjontransporterande polypeptiden 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med organisk, anjontransporterad polypeptid (OATP-hämmare)) kan aliskiren potentiellt sett minska exponeringen av toresemid i plasma genom att störa absorptionsprocessen.

Övervakning av furosemids eller torasemids effekter vid behandlingsstart och vid justering av furosemid-, torasemid- eller aliskirenterapin rekommenderas därför hos patienter som behandlas med både aliskiren och oralt furosemid eller torasemid för att undvika förändringar i extracellulär vätskevolym och eventuellt situationer med övermängd av vätska (se avsnitt 4.4).

- *Warfarin*

Aliskirens effekter på farmakokinetiken för warfarin har inte utvärderats.

- *Interaktioner med föda*

Måltider (med ett lågt eller högt fettinnehåll) har visat sig minska absorptionen av aliskiren avsevärt (se avsnitt 4.2).

Inga interaktioner

- Substanser som har undersökts i kliniska farmakokinetikstudier av aliskiren är acenokumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat och hydroklortiazid. Inga interaktioner har identifierats.

- Samtidig administrering av aliskiren och antingen metformin ($\downarrow 28\%$), amlodipin ($\uparrow 29\%$) eller cimetidin ($\uparrow 19\%$) ledde till förändrade $C_{\max}$ - eller AUC-värden för aliskiren om 20-30 %. Vid administrering tillsammans med atorvastatin ökade AUC- och $C_{\max}$ -värdena för aliskiren vid steady state med 50 %. Samtidig administrering av aliskiren hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken hos atorvastatin, metformin eller amlodipin. Därför behöver inte dosen justeras för aliskiren eller dessa samtidigt administrerade läkemedel.
- Aliskiren kan minska biotillgängligheten något för digoxin och verapamil.
- *CYP450-interaktioner*
Aliskiren hämmar inte CYP450-isoenzymerna (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A). Aliskiren inducerar inte CYP3A4. Därför förväntas inte aliskiren påverka den systemiska tillgängligheten av substanser som hämmar, inducerar eller metaboliseras av dessa enzymer. Aliskiren metaboliseras minimalt av cytokrom P450-enzymerna. Därför förväntas inga interaktioner på grund av hämning eller inducering av CYP450-isoenzymer. CYP3A4-hämmare påverkar emellertid även ofta P-gp. En ökad exponering för aliskiren kan därför förväntas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare, som även hämmar P-gp (se andra P-gp referenser i avsnitt 4.5).
- *Substrat för eller svaga hämmare av P-gp*
Inga relevanta interaktioner har observerats med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Givet tillsammans med atorvastatin (80 mg), ökade AUC och $C_{\max}$ för aliskiren (300 mg) vid steady-state med 50 %. Hos försöksdjur har det visat sig att P-gp är av avgörande betydelse för aliskiren biotillgänglighet. P-gp-inducerare (johannesört, rifampicin) kan därför minska biotillgängligheten för aliskiren.
- *Hämmare av organisk, anjontransporterande polypeptid (OATP-hämmare)*
Prekliniska studier indikerar att aliskiren kan vara ett substrat för organiska, anjontransporterande polypeptider. Därför finns det en möjlighet för interaktioner mellan OATP-hämmare och aliskiren vid samtidig administrering (se interaktion med Grapefruktjuice).

Information om interaktioner för amlodipin

Effekter av andra läkemedel på amlodipin

Nödvändiga försiktighetsåtgärder vid samtidig användning

- *CYP3A4-hämmare*

Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökningar i exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

- *CYP3A4-inducerare*

Inga data finns tillgängliga angående effekten av CYP3A4-inducerare på amlodipin. Samtidig användning av CYP3A4-inducerare (t.ex. rifampicin, *hypericum perforatum*) kan ge lägre plasmakoncentration av amlodipin. Amlodipin ska användas med försiktighet tillsammans med CYP3A4-inducerare.

- *Grapefruktjuice*

Administrering av amlodipin med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter, vilket resulterar i ökade blodtryckssänkande effekter.

- *Dantrolen (infusion)*

Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter intravenös administrering av verapamil och dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumantagonister och amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Effekter av amlodipin på andra läkemedel

- De blodtryckssänkande effekterna av amlodipin ökar den blodtryckssänkande effekten av andra blodtryckssänkande läkemedel.
- Samtidig administrering av multipla doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning i exponeringen av simvastatin jämfört med simvastatin ensamt. Det rekommenderas att begränsa dosen av simvastatin till 20 mg dagligen hos patienter som behandlas med amlodipin.

Inga interaktioner

- I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin de farmakokinetiska egenskaperna för atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciklosporin.

Information om interaktioner med hydroklortiazid

Vid samtidig administrering kan följande läkemedel interagera med tiaziddiuretika:

Rekommenderas inte

- *Litium*

Njurclearance av litium reduceras av tiazider och därför kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd vid behandling med hydroklortiazid. Samtidig administrering av litium och hydroklortiazid rekommenderas inte. Om denna kombination visar sig vara nödvändig rekommenderas noggrann övervakning av litiumnivån i serum vid samtidig användning.

Försiktighet krävs vid samtidig användning

- *Alkohol, barbiturater eller narkotika*

Samtidig administrering av tiaziddiuretika med ämnen som också har en blodtryckssänkande effekt (t ex genom att minska sympatiska centrala nervsystemet eller direkt vasodilatation) kan potentiella ortostatisk hypotoni.

- *Amantadin*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan öka risken för biverkningar orsakade av amantadin.

- *Diabetesmedel (t ex insulin och perorala antidiabetika)*

Tiazider kan förändra glukostoleransen. Dosjustering av diabetesmedlet kan vara nödvändig (se avsnitt 4.4). Metformin ska användas med försiktighet på grund av risken för laktatacidos, möjligen framkallad av hydroklortiazidinducerad funktionell njursvikt.

- *Antikolinerga läkemedel och andra läkemedel som påverkar gastrisk motilitet*

Biotillgängligheten för diuretika av tiazidtyp kan ökas av antikolinerga medel (t ex atropin, biperiden), förmodligen beroende på minskad gastrointestinal motilitet och förlångsammad magtömningshastighet. Omvänt kan man förmoda att peristaltikfrämjande läkemedel såsom cisaprid kan minska biotillgängligheten av tiaziddiuretika.

- *Läkemedel för behandling av gikt*

Dosjustering av läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra kan vara nödvändig eftersom hydroklortiazid kan öka urinsyrenivån i serum. Dosökning av probenecid eller sulfapyrazon kan vara nödvändig. Samtidig administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

- *Läkemedel som kan framkalla torsades de pointes*

På grund av risken för hypokalemi, bör hydroklortiazid ges med försiktighet tillsammans med läkemedel som kan framkalla *torsade de pointes*, i synnerhet antiarytmika klass Ia och klass III och vissa antipsykotika.

- *Läkemedel som påverkar nivån av serumnatrium*

Den hyponatremiska effekten av diuretika kan förstärkas genom samtidig behandling med läkemedel såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika, etc. Försiktighet bör iakttas vid långtidsbehandling med dessa läkemedel.

- *Betablockerare och diazoxid*

Samtidig användning av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med betareceptorblockerare kan öka risken för hyperglykemi. Tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, kan förstärka den hyperglykemiska effekten av diazoxid.

- *Jonbytarresiner*

Absorptionen av tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid, minskar i närvaro av kolestyramin eller kolestipol. Detta kan resultera i subterapeutiska effekter av tiaziddiuretika. Emellertid, att ge dosen av hydroklortiazid och resiner åtskilt, så att hydroklortiazid ges minst 4 timmar före eller 4-6 timmar efter administrering av resiner, kan eventuellt minimera interaktionen.

- *Vitamin D och kalciumsalter*

Administrering av tiaziddiuretika, däribland hydroklortiazid, med vitamin D eller med kalciumsalter kan potentiella ökningen av kalciumnivån i serum. Samtidig användning av diuretika av tiazidtyp hos patienter, predisponerade för hyperkalcemi (t.ex. vid hyperparatyreoidism, malignitet eller vitamin-D-medierade betingelser) kan leda till hyperkalcemi genom ökad tubulär reabsorption av kalcium.

- *Icke-polariserande muskelavslappnande medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, potentierar effekten av muskelavslappnande medel såsom kurarederivat.

- *Cytotoxiska medel*

Tiazider, däribland hydroklortiazid, kan minska den renala utsöndringen av cytotoxiska medel (t.ex. cyklofosamid, metotrexat) och potentiella deras myelosuppressiva effekter.

- *Digoxin och andra digitalisglykosider*

Tiazidinducerad hypokalemi eller hypomagnesemi främjar uppkomst av digitalisinducerade hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

- *Metyldopa*

Enstaka fall av hemolytisk anemi har rapporterats vid samtidig behandling med hydroklortiazid och metyldopa.

- *Jodkontrastmedel*

Vid diuretikainducerad dehydrering finns en ökad risk för akut njursvikt särskilt med höga doser av jodprodukter. Rehydrering av dessa patienter bör ske före administrering.

- *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin, adrenalin)*

Hydroklortiazid kan minska svaret på pressoraminer såsom noradrenalin. Den kliniska betydelsen av denna effekt är oviss och inte tillräcklig för att förhindra deras användning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Födelsekontroll hos män och kvinnor

Läkare som förskriver Rasitrio ska informera fertila kvinnor om de potentiella riskerna vid graviditet. Övergång till lämplig alternativ hypertoni behandling bör göras innan en planerad graviditet eftersom Rasitrio inte ska användas av kvinnor som planerar att bli gravida.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med aliskiren saknas. Aliskiren har inte visat teratogen effekt hos råtta eller kanin (se avsnitt 5.3). Andra substanser som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet har orsakat grava fostermissbildningar och neonatal död. Liksom andra läkemedel som verkar direkt på renin-angiotensin-aldosteronsystemet bör aliskiren inte användas under första trimestern av graviditeten och är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Säkerheten av amlodipin under graviditet har inte fastställts. Reproduktionsstudier på råtta har inte visat någon toxicitet med undantag för försenad förlossningsdag och utdragen förlossning vid doser 50 gånger större än den maximala rekommenderade dosen för människa (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast när det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig medför större risk för mamman och fostret.

Det finns begränsad erfarenhet från användning av hydroklortiazid under graviditet, särskilt under första trimestern. Djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placenta. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användning under den andra och tredje trimestern nedsätta fetoplacentär-perfusion och ge effekter hos foster och nyfödda som ikterus, störningar i elektrolytbalansen och trombocytopeni.

Hydroklortiazid bör inte användas vid graviditetsojem, graviditetshypertoni eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och placenta hypoperfusion, utan en gynnsam effekt på sjukdomsförloppet.

Hydroklortiazid bör inte användas för essentiell hypertoni hos gravida kvinnor, utom i sällsynta fall där ingen annan behandlig kan användas.

Rasitrio bör inte användas under den första graviditetstrimestern. Rasitrio är kontraindicerat under den andra och tredje trimestern (se avsnitt 4.3).

Om graviditet konstateras under behandlingen ska Rasitrio sättas ut så snart som möjligt.

Amning

Det är okänt om aliskiren och/eller amlodipin utsöndras i bröstmjolk. Aliskiren har återfunnits i mjölken hos digivande råttor.

Hydroklortiazid utsöndras i bröstmjolk i små mängder. Tiazider i höga doser orsakar intensiv diures och kan hämma mjölkproduktionen.

Användning av Rasitrio under amning rekommenderas inte. Om Rasitrio används under amning ska dosen hållas så låg som möjligt.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data på fertilitet vid användning av Rasitrio.

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Fertiliteten hos råttor var opåverkad vid aliskirendoser på upp till 250 mg/kg/dag och hydroklortiaziddoser på 4 mg/kg/dag (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts. Vid framförande av fordon eller användande av maskiner måste dock hänsyn tas till att yrsel eller dåsigheit emellanåt kan uppträda när man tar Rasitrio.

Amlodipin kan ha mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter som tar amlodipin lider av yrsel, dåsigheit, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Aliskiren/amlodipin/hydroklorotiazid i kombination

Säkerhetsprofilen för Rasitrio, som presenteras nedan, baseras på kliniska studier som utförts på Rasitrio samt den kända säkerhetsprofilen för de enskilda komponenterna aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Säkerhetsinformationen för Rasitrio till patienter 75 år och äldre är begränsad.

De vanligaste biverkningarna som observerats med Rasitrio är hypotoni och yrsel. Biverkningarna som tidigare rapporterats med någon av de enskilda komponenterna i Rasitrio (aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid) och anges i respektive avsnitt för de enskilda komponenterna kan uppträda med Rasitrio.

Biverkningar i tabellform:

Biverkningarna för aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid redovisas efter frekvens med de vanligaste först. Följande indelning tillämpas: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Information om Rasitrio

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Yrsel
Blodkärl	
Vanliga	Hypotoni
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Perifert ödem

Perifert ödem är en känd och dosberoende biverkning av amlodipin och har även rapporterats för aliskiren efter försäljningsstarten. I en dubbelblind, aktivt kontrollerad korttidsstudie av Rasitrio var incidensen för perifert ödem 7,1 % jämfört med 8,0 % för dubbelkombinationen aliskiren/amlodipin, 4,1 % för amlodipin/hydroklortiazid och 2,0 % för aliskiren/hydroklortiazid.

I en aktivt kontrollerad korttidsstudie var frekvensen av alla biverkningar som skulle kunna relateras till hypotoni 4,9 % med Rasitrio och upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Ytterligare information om de enskilda komponenterna

Andra biverkningar som tidigare rapporterats för en av de ingående komponenterna kan uppträda med Rasitrio, även om de inte observerats vid kliniska prövningar.

Aliskiren

Allvarliga biverkningar inkluderar överkänslighetsreaktioner och angioödem, som har rapporterats efter godkännandet för marknadsföring och kan förekomma i sällsynta fall (färre än 1 fall per 1 000 patienter). Den vanligaste biverkningen är diarré.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform:

De kända biverkningarna av aliskiren presenteras i tabellen nedan enligt samma konvention som tidigare angivet för den fasta kombinationen.

Immunsystemet	
Sällsynta	Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner
Hjärtat	
Vanliga	Yrsel
Mindre vanliga	Hjärtklappning, perifert ödem
Blodkärl	
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Diarré
Lever och gallvägar	
Ingen känd frekvens:	Leverpåverkan*, gulsot, hepatit, leversvikt**
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Allvarliga hudbiverkningar (SCAR, serious cutaneous adverse reaction) inklusive Steven-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), orala slemhinnereaktioner, utslag, pruritus, urtikaria
Sällsynta	Angioödem, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga:	Artralgi
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Akut njursvikt, nedsatt njurfunktion
Undersökningar	
Vanliga	Hyperkalemi
Mindre vanliga	Förhöjt leverenzym
Sällsynta	Sänkt hemoglobin, sänkt hematokrit, förhöjt kreatinin

*Enstaka fall av leverpåverkan med kliniska symtom och labprover som visar på en markant leverfunktionsnedsättning.

**Inklusive ett fall av ”fulminant leversvikt” rapporterad efter marknadsföring, för vilket ett orsakssamband med aliskiren inte kan uteslutas.

Beskrivning av utvalda biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner och angioödem har förekommit vid behandling med aliskiren.

I kontrollerade kliniska studier har angioödem och överkänslighetsreaktioner förekommit i sällsynta fall under behandling med aliskiren, i en omfattning som är jämförbar med behandling med placebo eller jämförelseläkemedel.

Fall av angioödem eller symtom som tyder på angioödem (svullnad av ansikte, läppar, svalg och/eller tunga) har också rapporterats vid uppföljning efter godkännandet. Ett antal av dessa patienter hade

tidigare haft angioödem eller symtom på angioödem, som i vissa fall haft samband med intag av andra läkemedel som orsakar angioödem, inklusive RAAS-blockerare (ACE-hämmare eller ARB).

Efter marknadsföringsgodkännandet, har fall av angioödem och angioödem-liknande reaktioner rapporterats när aliskiren administrerats tillsammans med ACE-hämmare eller ARB.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner har också rapporterats efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.4).

Om några tecken uppstår som tyder på en överkänslighetsreaktion/angioödem (framförallt svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, extremiteter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel) ska patienten avbryta behandlingen och kontakta läkare (se avsnitt 4.4).

Artralgi har rapporterats efter godkännandet för försäljning. I vissa fall inträffade det som en del av en överkänslighetsreaktion.

Vid uppföljning efter godkännandet för försäljning har nedsatt njurfunktion och fall av akut njursvikt rapporterats hos patienter i riskzonen (se avsnitt 4.4).

Laboratoriefynd: I kontrollerade kliniska prövningar med aliskiren var kliniskt relevanta förändringar i de vanliga laboratorieparametrarna mindre vanliga. I kliniska studier på hypertoniker hade aliskiren inga kliniskt viktiga effekter på total kolesterol, HDL-C, fastetriglycerider, fasteglukos eller urinsyra.

Hemoglobin och hematokrit: Små minskningar i hemoglobin- och hematokritvärdena (med i genomsnitt cirka 0,05 mmol/l respektive 0,16 volymprocent) har observerats. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Denna effekt ses också med andra läkemedelsprodukter som påverkar RAAS, såsom ACE-hämmare och ARB.

Serumkalium: Serumkaliumökningar har observerats med aliskiren och dessa kan förvärras vid samtidig användning av andra substanser som verkar på RAAS eller av NSAID. I enlighet med god medicinsk praxis, rekommenderas periodisk uppföljning av njurfunktionen inklusive serumelektrolytnivåer om samtidig administrering bedöms nödvändig. Kombinationen av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och rekommenderas inte hos övriga patienter (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population: Baserat på den begränsade mängden säkerhetsdata erhållen från en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva barn 6-17 år gamla förväntas frekvensen, typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos barn vara jämförbar med den man sett hos vuxna. Liksom för andra RAAS blockerare är huvudverkt en vanlig biverkan hos barn behandlade med aliskiren.

Amlodipin

Blodet och lymfsystemet	
Mycket sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Allergiska reaktioner
Metabolism och nutrition	
Mycket sällsynta	Hyperglykemi
Psykiska störningar	
Mindre vanliga	Insomnia, humörsvängningar (inklusive ångest), depression
Sällsynta	Förvirring

Centrala och perifera nervsystemet	
Vanliga	Dåsighet, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
Mindre vanliga	Tremor, smakstörningar, svimning, hypoestesi, parestesi
Mycket sällsynta	Hypertoni, perifer neuropati
Ögon	
Mindre vanliga	Synrubbningar (inklusive dubbelseende)
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	
Vanliga	Hjärtklappning
Mycket sällsynta	Hjärtinfarkt, arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)
Blodkärl	
Vanliga	Rodnad
Mycket sällsynta	Vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, rinit
Mycket sällsynta	Hosta
Magtarmkanalen	
Vanliga	Magsmärtor, illamående
Mindre vanliga	Kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning), muntorrhet
Mycket sällsynta	Pankreatit, gastrit, gingival hyperplasi
Lever och gallvägar	
Mycket sällsynta	Hepatit, gulsot, förhöjda leverenzymerna (för det mesta förenat med kolestas)
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Hårfall, purpura, pigmentförluster, svettning, klåda, hudutslag, exantern
Mycket sällsynta	Angioödem, erythema multiforme, urtikaria, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnson syndrom, Quinckes ödem, ljuskänslighet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Ankelsvullnad
Mindre vanliga	Ledvärk, myalgi, muskelspasmer, ryggvärk
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Urineringsbesvär, nokturi, ökad urineringsfrekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Impotens, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Ödem, trötthet
Mindre vanliga	Bröstsmärta, svaghet, smärta, sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mindre vanliga	Viktökning, viktnedgång

Exceptionella fall av extrapyramidalt syndrom har rapporterats.

Hydroklortiazid

Hydroklortiazid har i stor utsträckning förskrivits under många år, ofta i högre doser än de som ingår i Rasitrio. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som enbart behandlats med tiaziddiuretika, inklusive hydroklortiazid:

Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	Trombocytopeni ibland med purpura
Mycket sällsynta	Agranulocytos, benmärgshämning, hemolytisk anemi, leukopeni
Ingen känd frekvens	Aplastisk anemi
Immunsystemet	
Mycket sällsynta	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hypokalemi
Vanliga	Hyperurikemi, hypomagnesemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalcemi, hyperglykemi, försämring av metabolt diabetestillstånd
Mycket sällsynta	Hypokloremisk alkalos
Psykiska störningar	
Sällsynta	Depression, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
Sällsynta	Yrsel, huvudvärk, parestesier
Ögon	
Sällsynta	Synnedstättning
Ingen känd frekvens	Akut trångvinkelglaukom
Hjärtat	
Sällsynta	Hjärtarytmier
Blodkärl	
Vanliga	Ortostatisk hypotoni
Andningsvägar, bröstorg, och mediastinum	
Mycket sällsynta	Andnöd (inklusive pneumonit och lungödem)
Magtarmkanalen	
Vanliga	Minskad aptit, lätt illamående och kräkningar
Sällsynta	Magbesvär, förstoppning, diarré
Mycket sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Sällsynta	Intrahepatisk kolestat, gulsot
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	Urtikaria och andra former av hudutslag
Sällsynta	Fotosensitivitetsreaktioner
Mycket sällsynta	Kutana lupus erythematosus-liknande reaktioner, reaktivering av kutan lupus erythematosus, nekrotiserande vaskulit och toxisk epidermal nekrols
Ingen känd frekvens	Erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	Muskelkramper
Njurar och urinvägar	
Ingen känd frekvens	Renal dysfunktion, njursvikt akut
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Vanliga	Impotens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Ingen känd frekvens	Asteni, pyrexia
Undersökningar	
Mycket vanliga	Ökningar av kolesterol- och triglyceridnivåerna
Sällsynta	Glykosuri

4.9 Överdoser

Symtom

Det troligaste tecknet på överdosering av Rasitrio torde vara hypotension, beroende på den blodtryckssänkande effekten av kombinationen aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid.

När det gäller aliskiren, torde det vanligaste tecknet på överdosering vara hypotoni, beroende på aliskirens antihypertensiva effekt.

När det gäller amlodipin, tyder tillgängliga uppgifter på att grov överdosering kan leda till omfattande, svår perifer kärlvidgning och eventuellt reflextakykardi. Markant och förlängd, förmodligen systemisk hypotoni upp till och inkluderande chock med dödlig utgång har rapporterats med amlodipin.

Överdoser med hydroklortiazid associeras med elektrolytförluster (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) och dehydrering orsakad av för kraftig diures. De vanligaste tecknen och symtomen på överdosering är illamående och somnolens. Hypokalemi kan leda till muskelspasmer och/eller accentuera hjärtarytmier orsakade av samtidig användning av digitalisglykosider eller vissa antiarytmika.

Behandling

Om symtomatisk hypotoni skulle inträffa med Rasitrio, bör stödjande behandling insättas.

Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd inkluderat frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktionen, upphöjande av extremiteterna samt uppmärksamhet avseende volym av cirkulationsvätska och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan vara till hjälp vid återställande av kärltonus och blodtryck, förutsatt att det inte finns någon kontraindikation för dess användning. Intravenöst kalciumglukonat kan vara till nytta för att reversera effekterna av kalciumkanalblockad.

Magsköljning kan ge resultat i vissa fall. Hos friska frivilliga har användningen av kol upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visat sig minska absorptionshastigheten av amlodipin.

Eftersom amlodipin är kraftigt proteinbundet är dialys förmodligen inte till nytta.

I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt (ESRD) som får hemodialys, var dialysclearance av aliskiren lågt (<2 % av oral clearance). Därför är dialys inte tillräckligt för att behandla överexponering av aliskiren.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, renin-hämmare; ATC-kod C09XA54

I Rasitrio kombineras tre antihypertensiva aktiva substanser vars verkningsmekanismer kompletterar varandra för att kontrollera blodtrycket hos patienter med essentiell hypertoni. Aliskiren hör till klassen direkta reninhämmare, amlodipin till klassen kalciumkanalblockerare och hydroklortiazid till klassen tiaziddiuretika. När dessa kombineras gör den sammantagna effekten av hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kalciumkanalmedierad vasodilatation och natriumkloridutsöndring att blodtrycket sjunker i högre grad än med motsvarande dubbelkombinationer.

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid-kombinationen

Hos hypertoniker gav administrering av Rasitrio en gång dagligen kliniskt meningsfulla sänkningar av såväl systoliskt som diastoliskt blodtryck, vilka kvarstod under hela dosintervallet på 24 timmar. Den större blodtryckssänkningen med Rasitrio jämfört med respektive dubbelkombination sågs varje timme, även under tidig morgon, med 24-timmars ambulatorisk blodtrycksmätning.

Rasitrio studerades i en dubbelblind, randomiserad och aktivt kontrollerad studie med 1 181 patienter varav 778 klassificerades som måttligt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande 160-180 mmHg) och 408 som svårt hypertensiva (genomsnittligt SBP i sittande >180 mmHg) i utgångsläget. Många av patienterna var obesa (49 %) och över 14 % av hela populationen hade diabetes. Under de första 4 veckorna av den dubbelblinda behandlingen fick patienterna trippelkombinationen aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 150/5/12,5 mg (N=308), eller dubbelkombinationer av aliskiren/hydroklortiazid 150/12,5 mg (N=295), aliskiren/amlodipin 150/5 mg (N=282) eller amlodipin/hydroklortiazid 5/12,5 mg (N=295). Doserna titrerades till högre doser efter 4 veckor för ytterligare 4 veckors dubbelblind behandling med aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid 300/10/25 mg, aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg, aliskiren/amlodipin 300/10 mg eller amlodipin/hydroklortiazid 10/25 mg.

I denna studie gav Rasitrio i dosen 300/10/25 mg statistiskt signifikanta sänkningar av blodtrycket (systoliskt/diastoliskt) från utgångsläget med 37,9/20,6 mmHg jämfört med 31,4/18,0 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 30,8/17,0 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) hos patienter med måttlig till svår hypertoni. Hos patienter med svår hypertoni (SBP $\geq$ 180 mmHg) var blodtryckssänkningen från utgångsläget 49,5/22,5 mmHg med Rasitrio jämfört med 38,1/17,6 mmHg med aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg med aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 39,9/17,8 mmHg med amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg). I en undergrupp av 188 patienter, där patienter i åldern >65 år var knappt representerade och de i åldern >75 år var mycket knappt representerade, gav kombinationen av aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid (300/10/25 mg) en systolisk/diastolisk blodtryckssänkning av 39,7/21,1 mmHg från utgångsvärdet, jämfört med 31,3/18,74 mmHg för aliskiren/amlodipin (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg för aliskiren/hydroklortiazid (300/25 mg) och 29,2/16,4 mmHg för amlodipin/hydroklortiazid (10/25 mg) (delmängden utgör patienter utan avvikande värden, som definieras som en skillnad mellan avläsningar för systoliskt blodtryck (SBP) $\geq$ 10 mmHg av utgångs- och slutvärden). Effekten av Rasitrio observerades redan en vecka efter behandlingsstarten. Den blodtryckssänkande effekten hos patienter med måttlig till svår hypertoni var oberoende av ålder, kön, etnisk tillhörighet, BMI eller överviktsrelaterade sjukdomar (metabola syndromet och diabetes).

Rasitrio var förenat med en signifikant sänkning av plasmareninaktiviteten (PRA) (-34 %) från utgångsläget, medan dubbelkombinationen av amlodipin och hydroklortiazid ökade PRA (+170 %). Den kliniska betydelsen av effekterna på PRA är för närvarande inte känd.

I en öppen säkerhetsstudie under 28 till 54 veckor uppmättes blodtryckseffekten som sekundärt effektmått. Rasitrio i dosen 300/10/25 mg gav genomsnittliga blodtryckssänkningar (systoliska/diastoliska) på 37,3/21,8 mmHg under 28 till 54 veckors behandling. Effekten av Rasitrio kvarstod under ett års behandling, utan märkbar försämring.

I en randomiserad, dubbelblind och aktivt kontrollerad studie under 36 veckor av äldre patienter vars blodtryck inte kunde kontrolleras med aliskiren/hydroklortiazid 300/25 mg (SBP $\geq$ 140 mmHg), sågs kliniskt betydelsefull ytterligare blodtryckssänkning vecka 36 hos patienter som fick Rasitrio i dosen 300/10/25 mg (från en minskning av genomsnittligt SBP/DBP i sittande på 15,0/8,6 mmHg vecka 22 till en minskning på 30,8/14,1 mmHg vecka 36).

Rasitrio har administrerats till över 1 155 patienter i avslutade kliniska prövningar, däribland till 182 patienter under ett år eller längre tid. Behandling med Rasitrio tolererades väl i doser upp till 300 mg/10 mg/25 mg med en total biverkningsincidens jämförbar med för motsvarande dubbelkombinationer, med undantag av symtomatisk hypotoni. Incidensen av alla biverkningar som

skulle kunna ha samband med hypotoni visades i en kontrollerad korttidsstudie vara 4,9 % med Rasitrio jämfört med upp till 3,7 % med dubbelkombinationerna. Hos patienter ≥ 65 år var incidensen 10,2 % med Rasitrio och upp till 5,4 % med dubbelkombinationerna.

Biverkningsincidensen hade inget samband med kön, ålder (med undantag av symtomatisk hypotoni), BMI, ras eller etnisk tillhörighet. Biverkningarna har generellt varit lindriga och övergående. Det finns mycket begränsade säkerhetsdata för patienter i åldern >75 år eller för patienter med betydande kardiovaskulär komorbiditet. Behandlingsavbrott på grund av kliniska biverkningar inträffade hos 3,6 % av patienterna som fick Rasitrio jämfört med 2,4 % för aliskiren/amlodipin-, 0,7 % för aliskiren/hydroklortiazid- och 2,7 % för amlodipin/hydroklortiazid-patienterna.

Aliskiren

Aliskiren är en peroralt aktiv, icke-peptid, potent och selektiv, direkt hämmare av humant renin.

Genom hämning av enzymet renin, hämmar aliskiren RAAS vid aktiveringspunkten, varvid omvandlingen av angiotensinogen till angiotensin I blockeras och nivåerna av angiotensin I och angiotensin II minskar. Medan andra läkemedelsprodukter som hämmar RAAS (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare (ARB)) orsakar en stegring i plasmareninaktiviteten (PRA) som kompensation, minskar PRA med 50-80 % vid behandling av hypertoniker med aliskiren. Liknande minskningar sågs när aliskiren kombinerades med andra antihypertensiva läkemedelsprodukter. Den kliniska betydelsen av skillnaderna i PRA-effekt är för närvarande inte känd.

Hypertoni

Hos hypertoniker som fick 150 mg och 300 mg aliskiren en gång om dagen sågs dosberoende minskningar i både det systoliska och diastoliska blodtrycket vilka kvarstod under hela dosintervallet om 24 timmar (kvarvarande nytta tidigt på morgonen), med genomsnittligt maximal-dal-förhållande för diastolisk respons om upp till 98 % för 300 mg-dosen. Efter 2 veckor observerades 85-90 % av den maximala blodtryckssänkande effekten. Den blodtryckssänkande effekten styrktes under långtidsbehandling och var oberoende av ålder, kön, BMI och etnisk tillhörighet. Aliskiren har studerats hos 1 864 patienter 65 år eller äldre samt hos 426 patienter 75 år eller äldre.

Studier av aliskiren i monoterapi har visat blodtryckssänkande effekter jämförbara med andra klasser av antihypertensiva läkemedelsprodukter, inklusive ACE-hämmare och ARB. Jämfört med ett diuretikum (hydroklortiazid) sänkte aliskiren 300 mg det systoliska/diastoliska blodtrycket med 17,0/12,3 mmHg, jämfört med 14,4/10,5 mmHg för hydroklortiazid 25 mg efter 12 veckors behandling.

Studier av kombinationsbehandling finns tillgängliga där aliskiren har kombinerats med diuretikumet hydroklortiazid, kalciumkanalblockeraren amlodipin och betablockeraren atenolol. Dessa kombinationer tolererades väl. Aliskiren inducerade en additiv blodtryckssänkande effekt när det kombinerades med hydroklortiazid.

Effekten och säkerheten av aliskirenbaserad behandling jämfördes med ramiprilbaserad behandling i en 9-månaders non-inferioritetsstudie på 901 äldre patienter (≥ 65 år) med essentiell systolisk hypertoni. Aliskiren 150 mg eller 300 mg per dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg per dag gavs under 36 veckor med valfri tilläggsbehandling av hydroklortiazid (12,5 mg eller 25 mg) vid vecka 12 och amlodipin (5 mg eller 10 mg) vid vecka 22. Under 12 veckor sänkte aliskiren i monoterapi, systoliskt/diastoliskt blodtryck med 14,0/5,1 mmHg, jämfört med 11,6/3,6 mmHg för ramipril, vilket är förenligt med att aliskiren inte är sämre än ramipril vid vald dosering och skillnaderna i systoliskt och diastoliskt blodtryck var statistiskt signifikanta. Tolerabilitet var jämförbar i båda behandlingsarmarna, dock rapporterades hosta oftare med ramiprilbehandling än aliskirenbehandling (14,2 % jämfört med 4,4 %), medan diarré var vanligare med aliskirenbehandlingen än för ramiprilbehandlingen (6,6 % jämfört med 5,0 %).

I en 8-veckors studie på 754 hypertensiva geriatriska patienter i åldern 65 år eller äldre och geriatriska patienter i åldern 75 år eller äldre (30 %) gav aliskiren vid doser på 75 mg, 150 mg och 300 mg

statistiskt signifikant större sänkning av blodtrycket (både systoliskt och diastoliskt) jämfört med placebo. Inga ytterligare blodtryckssänkande effekter upptäcktes med 300 mg aliskiren jämfört med 150 mg aliskiren. Alla tre doserna tolererades väl av både äldre och mycket gamla patienter.

Inga tecken på förstadoshypotoni eller effekt på pulsfrekvens har setts hos patienter som behandlats i kontrollerade kliniska studier. Kraftig hypotoni var mindre vanligt (0,1 %) hos patienter med okomplicerad hypertoni, som fick behandling med aliskiren ensamt. Hypotoni var också mindre vanligt (<1 %) vid kombinationsbehandling med andra hypertensiva läkemedelsprodukter. Vid avbrytande av behandlingen återgick blodtrycket successivt till utgångsnivåerna under de närmaste veckorna, utan tecken på bakslagseffekt vad gäller blodtrycket eller PRA.

I en 36-veckors studie med 820 patienter med ischemisk vänsterkammardysfunktion, upptäcktes inga förändringar i ventrikulär remodelering, bedömd av slutlig vänsterkammarslagvolym med aliskiren jämfört med placebo, som tillägg till grundbehandling.

Den kombinerade frekvensen av kardiovaskulär död, sjukhusinläggning för hjärtsvikt, återkommande hjärtinfarkt, stroke och återupplivning efter plötslig död var likartad i aliskirengruppen och placebogruppen. Men hos patienter som fick aliskiren förelåg en signifikant högre frekvens av hyperkalemi, hypotoni och njursvikt jämfört med placebogruppen.

Aliskiren utvärderades med avseende på nytta för det kardiovaskulära och/eller renala systemet i en dubbelblind, placebo-kontrollerad, randomiserad studie hos 8 606 patienter med typ 2-diabetes och kronisk njursjukdom (baserat på proteinuri och/eller GFR <60 ml/min/1,73 m²) med eller utan kardiovaskulärt sjukdomstillstånd. Vid studiestart var det arteriella blodtrycket välkontrollerat bland majoriteten av patienterna. Primärt effektmått var en kombination av kardiovaskulära och renala komplikationer.

I denna studie, jämfördes aliskiren 300 mg med placebo som tillägg till standardbehandling, vilken inkluderade antingen en angiotensinkonvertashämmare eller en angiotensinreceptorblockerare. Studien avbröts i förtid då deltagarna inte bedömdes dra nytta av aliskiren. Studieresultaten indikerade en riskkvot för det primära effektmåttet på 1,11 till förmån för placebo (95 %-igt konfidensintervall: 1,00, 1,23, 2-sidigt p= 0,05). Dessutom observerades en ökad förekomst av biverkningar med aliskiren jämfört med placebo (37,9 % mot 30,2 %). Mer specifikt sågs en ökad förekomst av nedsatt njurfunktion (14,0 % mot 12,1 %), hyperkalemi (38,9 % mot 28,8 %), händelser relaterade till hypotension (19,7 % mot 16,2 %) och stroke (adjudikerat effektmått) (3,4 % mot 2,6 %). Den ökande förekomsten av stroke var större bland patienter med nedsatt njurfunktion.

Effekterna av aliskiren på mortalitet och kardiovaskulär morbiditet är för närvarande okända.

Det finns för närvarande inga data tillgängliga på långtidseffekter av aliskiren hos patienter med hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Kardiell elektrofysiologi

I en randomiserad, dubbelblind, placebojämförande och kontrollerad studie som använde standard- och Holter-EKG rapporterades ingen effekt på QT-intervallet.

Amlodipin

Amlodipinkomponenten i Rasitrio hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner in i hjärta och glatt muskulatur. Amlodipins blodtryckssänkande verkningsmekanism beror på en direkt relaxerande effekt på den glatta muskulaturen, vilket minskar det perifera motståndet i blodkärlen och blodtrycket. Experimentella data tyder på att amlodipin binds till både dihydropyridina och icke-dihydropyridina bindningsställen.

De sammandragande processerna i hjärtmuskeln och kärlens glatta muskelceller är beroende av extracellulära kalciumjoners rörelser in i dessa celler genom speciella jonkanaler.

Efter administrering av terapeutiska doser till patienter med hypertoni vidgar amlodipin kärlen, vilket leder till en sänkning av blodtrycket i ryggläge och stående. Dessa blodtryckssänkningar åtföljs inte av någon väsentlig förändring av hjärtfrekvensen eller av katekolaminnivåerna i plasma efter kronisk dosering.

Plasmakoncentrationerna står i relation till effekten hos både unga och äldre patienter.

Hos hypertoniker med normal njurfunktion ledde terapeutiska doser av amlodipin till minskat renalt kärlmotstånd samt ökad glomerulär filtrationshastighet och effektivt renalt plasmaflöde, utan förändring i filtrationsfraktion eller proteinuri.

Liksom vid andra kalciumkanalblockerare har hemodynamiska mätningar av hjärtfunktionen vid vila och träning (eller gång) hos patienter med normal kammarfunktion som behandlats med amlodipin i allmänhet visat en liten ökning av hjärtindex, utan väsentlig påverkan på dp/dt eller på vänsterkammarens slutdiastoliska tryck eller volym. I hemodynamiska studier har amlodipin inte visat någon negativ inotrop effekt vid administrering inom det terapeutiska dosområdet till intakta djur och människor, inte heller vid samtidig administrering med betablockerare till människor.

Amlodipin förändrar inte sinusknutans funktion eller atrioventrikuläröverledning hos intakta djur eller människor. I kliniska studier där amlodipin gavs i kombination med betablockerare till patienter med antingen hypertoni eller angina observerades inga negativa effekter på de elektrokardiografiska parametrarna.

Amlodipin har visat gynnsamma kliniska effekter på patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina och kransartärsjukdom konstaterad genom angiografi.

Användning hos patienter med hjärtsvikt

Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Användning hos patienter med hypertoni

En randomiserad, dubbelblind morbiditets- och mortalitetsstudie kallad ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) utfördes för att jämföra några nyare behandlingar, amlodipin 2,5-10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandling med behandling med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5-25 mg/dag vid lätt till måttlig hypertoni.

Totalt randomiserades 33 357 hypertoniker, 55 år eller äldre, och dessa följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna hade minst en riskfaktor för kranskärlssjukdom, dvs. tidigare hjärtinfarkt eller stroke (>6 månader före rekryteringen till studien) eller dokumenterad annan aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C på <35 mg/dl eller <0,906 mmol/l (11,6 %), vänsterkammarmhypertrofi diagnostiserad genom EKG eller ekokardiogram (20,9 %) samt aktiv cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, riskkvot (RR) 0,98, 95 % KI (0,90-1,07), $p=0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen för hjärtsvikt (en del i ett komponerat effektmått för kardiovaskulär sjukdom) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % respektive 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI (1,25-1,52) $p<0,001$). Det fanns dock ingen signifikant skillnad mellan mortalitet av alla orsaker för amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96, 95 % KI (0,89-1,02), $p=0,20$.

Hydroklortiazid

Tiaziddiuretika verkar primärt i renala distala spiralformiga tubulus. Det har visats att det finns en receptor med hög affinitet i renala cortex, som är det primära bindningsstället för tiazids diuretiska verkan och hämning av NaCl-transport i distala spiralformiga tubulus. Tiazider verkar genom hämning av Na⁺Cl⁻-transport, genom konkurrens om Cl⁻-stället, och påverkar därigenom mekanismen för elektrolytreabsorption: direkt genom ökning av natrium- och kloridutsöndringen i ungefär samma utsträckning, och indirekt genom minskning av plasmavolymen på grund av denna diuretiska verkan, med åtföljande öknings av plasmareninaktiviteten, aldosteronsekretionen och kaliumförlusten i urinen samt minskning av serumkalium.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rasitrio, för alla grupper av den pediatrika populationen för essentiell hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid i kombination

Efter oral administrering av en fast kombinationstablett innehållande aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid uppnåddes maximala koncentrationer av aliskiren inom 1-2 timmar, amlodipin inom 8 timmar och hydroklortiazid inom 2-3 timmar. Hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid efter administrering av en fast kombinationstablett är densamma som vid administrering av de enskilda formuleringarna.

Resultaten från en studie över födans inverkan där man använde en standardiserad måltid med hög fetthalt tillsammans med den fasta kombinationstabletten. Dosen 300/10/25 mg visade att födointag minskade hastigheten och omfattningen av absorptionen av aliskiren i den fasta kombinationstabletten i samma omfattning som vid monoterapi med aliskiren. Födointag hade ingen effekt på farmakokinetiken för amlodipin eller hydroklortiazid i den fasta kombinationstabletten.

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption uppnås maximala plasmakoncentrationer av aliskiren efter 1-3 timmar. Aliskirens absoluta biotillgänglighet är 2-3 %. Måltider med ett högt fettinnehåll minskar C_{max} med 85 % och AUC med 70 %. Vid steady-state minskar måltider med lågt fettinnehåll C_{max} med 76 % och AUC_{0-tau} med 67 % bland hypertoni-patienter. Plasmakoncentrationerna vid steady state nås inom 5-7 dagar efter administrering en gång dagligen, och steady state-nivåerna är ungefär dubbelt så höga som vid den initiala dosen.

Distribution

Efter intravenös administrering är den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state cirka 135 l, vilket tyder på att aliskiren i hög grad distribueras extravasalt. Aliskirens plasmaproteinbindning är måttlig (47-51 %) och oberoende av koncentrationen.

Metabolism och eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden är cirka 40 timmar (inom området 34-41 timmar). Aliskiren elimineras huvudsakligen som oförändrat läkemedel i feces (78 %). Cirka 1,4 % av den totala orala dosen metaboliseras. Enzymet CYP3A4 är ansvarigt för denna metabolism. Efter oral administrering återvinns cirka 0,6 % av dosen i urinen. Efter intravenös administrering är genomsnittlig plasmaclearance cirka 9 l/timme.

Linjäritet

Exponeringen för aliskiren ökade mer än proportionellt mot ökningen av dosen. Efter administrering av en enkeldos i intervallet 75 till 600 mg, resulterade en dubbling av dosen i en ~2,3 och 2,6-faldig ökning av AUC respektive C_{max}. Vid steady-state kan icke-linjäriteten vara mer uttalad.

De mekanismer som orsakat avvikelserna från linjäriteten har inte identifierats. En möjlig mekanism är mättnad av transportörer vid absorptionsstället eller i hepato-biliära elimineringsvägen.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie av aliskirenbehandling hos 39 hypertensiva pediatriska patienter (6-17 år gamla) som gavs dagliga doser aliskiren 2 mg/kg eller 6 mg/kg administrerade som granulat (3,125 mg/tablett), var de farmakokinetiska parametrarna likvärdiga de som sågs hos vuxna. Tillgänglig data tyder inte på att ålder, kroppsvikt eller kön har någon signifikant effekt på systemisk exponering av aliskiren (se avsnitt 4.2).

Amlodipin

Absorption

Efter peroral administrering av terapeutiska doser av endast amlodipin, uppnås maximala plasmakoncentrationer av amlodipin inom 6-12 timmar. Absolut biotillgänglighet har beräknats till mellan 64 % och 80 %. Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av intag av föda.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier av amlodipin har visat att cirka 97,5 % av cirkulerande amlodipin binds till plasmaproteiner.

Metabolism och eliminering

Amlodipin metaboliseras i stor utsträckning (cirka 90 %) i levern till flera aktiva metaboliter. 10 % av ursprungligt amlodipin och 60 % av metaboliterna utsöndras i urin.

Amlodipins eliminering från plasma är bifasisk, med en terminal halveringstid på 30-50 timmar. Plasmanivåerna vid steady state uppnås efter kontinuerlig administrering i 7-8 dagar.

Linjäritet

Amlodipin uppvisar linjär farmakokinetik i det terapeutiska dosintervallet mellan 5 mg och 10 mg.

Hydroklortiazid

Absorption

Efter en oral dos av hydroklortiazid är absorptionen snabb (T_{max} cirka 2 timmar).

Effekten av föda på hydroklortiazids absorption, om någon, har ringa klinisk betydelse. Absolut biotillgänglighet av hydroklortiazid är 70 % efter oral administrering.

Distribution

Apparent distributionsvolym är 4-8 l/kg. Cirkulerande hydroklortiazid binds till serumproteiner (40-70 %), huvudsakligen serumalbumin. Hydroklortiazid ackumuleras också i erythrocyter i ungefär 3 gånger högre nivå än i plasma.

Metabolism och eliminering

Hydroklortiazid elimineras främst i oförändrad form. Hydroklortiazid elimineras från plasma med en halveringstid på cirka 6 till 15 timmar i den terminala eliminationsfasen. Det är ingen förändring i kinetiken hos hydroklortiazid vid upprepad dosering och ackumuleringen är minimal vid dosering en gång dagligen. Mer än 95 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Renal clearance utgörs av passiv filtrering och aktiv sekretion till renala tubuli.

Linjäritet

Ökningen av genomsnittlig AUC är linjär och dosproportionell inom terapiområdet.

Särskilda populationer

Rasitrio är ett effektivt antihypertensivt läkemedel som intas en gång dagligen, för vuxna patienter oavsett kön, ålder, BMI och etnisk tillhörighet.

Nedsatt njurfunktion

På grund av hydroklortiazidkomponenten är Rasitrio kontraindicerat hos patienter med anuri eller patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3). Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Aliskirens farmakokinetik har studerats hos patienter med varierande grad av njurinsufficiens. De relativa AUC- och C_{max} -värdena för aliskiren hos studiepatienter med nedsatt njurfunktion låg på mellan 0,8 gånger och dubbelt så höga nivåer som hos friska studiepatienter efter en engångsbehandling och vid steady state. Dessa förändringar som iakttagits stod dock inte i relation till allvarlighetsgraden av nedsatt njurfunktion. Ingen justering av den initiala dosen av aliskiren krävs hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4). Aliskiren rekommenderas inte hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Samtidig användning av aliskiren med ARB eller ACE-hämmare är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik utvärderades hos patienter med terminal njursvikt som behandlas med hemodialys. Administreringen av en enstaka oral dos på 300 mg aliskiren associerades med mycket små förändringar i farmakokinetiken för aliskiren (ändring i C_{max} på mindre än 1,2 gånger; ökning i AUC upp till 1,6 gånger) jämfört med matchande friska försökspersoner. Tidpunkten för hemodialys hade ingen signifikant påverkan på farmakokinetiken för aliskiren hos ESRD patienter. Därför, om administrering av aliskiren hos ESRD patienter, som får hemodialys anses nödvändig, är dosjustering inte motiverad hos dessa patienter. Däremot, är användning av aliskiren inte rekommenderad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Amlodipins farmakokinetik påverkas inte väsentligt av nedsatt njurfunktion.

Som kan förväntas av en substans som nästan helt utsöndras via njurarna har njurfunktionen en markant effekt på hydroklortiazids kinetik. Vid nedsatt njurfunktion ökar genomsnittliga, maximala plasmanivåer och AUC-värden för hydroklortiazid och urinutsöndringen sänks. Hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion, har en 3-faldig ökning av AUC för hydroklortiazid observerats. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion har en 8-faldig ökning av AUC observerats.

Nedsatt leverfunktion

Rasitrio är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Aliskirens farmakokinetik påverkades inte signifikant hos patienter med lätt till svår leversjukdom. Följaktligen krävs ingen justering av den initiala dosen av aliskiren hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leverinsufficiens har minskad clearance av amlodipin med åtföljande ökning av AUC med cirka 40-60 %. Försiktighet ska därför iaktas för patienter med nedsatt leverfunktion.

Geriatriska patienter

Det finns inga data om systemisk exponering efter administrering av Rasitrio till geriatriska patienter. AUC för aliskiren är 50 % högre hos geriatriska personer (>65 år) än hos yngre när aliskiren ges ensamt. Tiden för att nå maximala plasmakoncentrationer av amlodipin är likartad hos äldre och yngre patienter. Clearance av amlodipin tenderar att minska med åtföljande höjning av AUC och halveringstid hos geriatriska patienter. Därför rekommenderas särskild försiktighet vid administrering av Rasitrio till patienter i åldern 65 år och äldre och extrem försiktighet till patienter i åldern 75 år eller äldre (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Begränsade data tyder på att systemisk clearance av hydroklortiazid är lägre hos såväl friska som hypertensiva äldre personer jämfört med yngre friska försökspersoner. Det finns inga specifika data om effekten av hydroklortiazid hos äldre patienter.

Pediatrisk population (under 18 år)

Rasitrios farmakokinetik har inte studerats. En populationsfarmakokinetisk studie har utförts på 74 barn med hypertoni i åldrarna 1 till 17 år (med 34 patienter i åldern 6 till 12 år och 28 patienter i åldern 13 till 17 år) som fick en amlodipindos på mellan 1,25 och 20 mg antingen en eller två gånger dagligen. Hos barn från 6 till 12 år och hos ungdomar mellan 13-17 års ålder var den typiska orala clearancen (CL/F) 22,5 respektive 27,4 l/hr hos män och 16,4 respektive 21,3 l/hr hos kvinnor. En stor variation observerades i exponeringen mellan individer. Uppgifter som har rapporterats hos barn under 6 års ålder är begränsade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin

Inga icke-kliniska toxicitetsstudier av enbart Rasitrio har utförts eftersom sådana studier har gjorts för de enskilda komponenterna.

Toxicitetsprofilerna för kombinationerna aliskiren/hydroklortiazid och aliskiren/amlodipin är väl beskrivna i prekliniska studier. Båda kombinationerna tolererades generellt väl av råttor. Resultaten av orala toxicitetsstudier under 2 respektive 13 veckor överensstämde med resultaten för de enskilda komponenterna.

Aliskiren

Eventuell karcinogenicitet har bedömts i en 2-årsstudie på råttor och i en 6-månaders studie på transgena möss. Ingen karcinogenicitet har upptäckts. Ett fall av kolonadenom och ett fall av cektalt adenokarcinom har noterats hos råttor vid en dos på 1 500 mg/kg/dag men var inte statistiskt signifikanta. Även om aliskiren har en känd retningsförmåga betraktades de säkerhetsmarginaler som erhållits hos människor vid dosen 300 mg i en studie på friska frivilliga som tillräckliga vid 9-11-faldighet, baserat på koncentrationerna i feces, eller vid 6-faldighet, baserat på koncentrationerna i slemhinnorna, i jämförelse med 250 mg/kg/dag i karcinogenicitetsstudien på råttor.

Aliskiren saknade mutagen potential i mutagenicitetsstudier *in vitro* och *in vivo*. Prövningarna inkluderade *in vitro*-tester på bakterie- och däggdjursceller samt *in vivo*-bedömningar på råttor.

Reproduktionstoxikologiska studier med aliskiren visade inte några tecken på toxicitet eller teratogenicitet hos embryo/foster vid doser upp till 600 mg/kg/dag till råttor eller 100 mg/kg/dag till kanin. Fertiliteten och prenatal/postnatal utveckling var opåverkade hos råttor vid doser upp till 250 mg/kg/dag. Doserna till råttor och kanin gav 1-4 respektive 5 gånger högre systemisk exponering än maximalt rekommenderad dos till människor (300 mg).

Farmakologiska säkerhetsstudier avslöjade inga biverkningar på centrala nervsystemet, andningsvägarna eller kardiovaskulära systemet. Det man sett i toxicitetsstudier på djur med upprepad dosering var i linje med den kända lokalirriterande potentialen eller den förväntade farmakologiska effekten av aliskiren.

Amlodipin

Säkerhetsdata för amlodipin är väl etablerade såväl kliniskt som icke-kliniskt.

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanrättor under 64 dagar och honrättor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m²). I en annan studie på rättor, där hanrättor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatider och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på carcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

Hydroklortiazid

Prekliniska utvärderingar som stöd för administrering av hydroklortiazid hos människa inkluderade *in vitro*- analyser av gentoxicitet och reproduktiv toxicitet samt karcinogenicitetsstudier av gnagare. Det finns omfattande kliniska data avseende hydroklortiazid och dessa återspeglas i de relevanta avsnitten.

Hydroklortiazid visade inga negativa effekter på fertiliteten hos mus och råtta av någotdera könet i studier där dessa arter exponerades för läkemedlet via födan, i doser upp till 100 respektive 4 mg/dag, före parning och under hela dräktigheten. Dessa hydroklortiaziddoser till mus och råtta motsvarar 19 respektive 1,5 gånger maximal rekommenderad dos till människa beräknat som mg/m² (under antagande av en oral dos på 25 mg/dag och patientvikt 60 kg.)

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon

Povidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Filmdragering
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Järnoxid, svart (E172)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
2 år

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
18 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kalenderblister i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 14, 28, 56 eller 98 tabletter

Blisterförpackningar i PVC/polyklortrifluoreten (PCTFE) - Aluminium:
Styckeförpackning om 30 eller 90 tabletter
Endosförpackning (perforerad endosblister) innehållande 56x1 tabletter
Multiförpackningar med perforerade endosblister innehållande 98x1 tabletter (2 förpackningar innehållande 49x1 tabletter)

Kalenderblister i PA/Aluminium/PVC – Aluminium:
Styckeförpackning innehållande 14, 28 eller 56 tabletter
Multiförpackningar innehållande 98 tabletter (2 förpackningar innehållande 49 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/049-060

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2011
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller får de lämnas in samtidigt.

• **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska framföra den finala studierapporten från studien ALTITUDE inkluderande den ettåriga förlängningsfasen rörande säkerhet som täcker resultaten av den aktiva behandlingsfasen i relation till de två olika sista datum för datainsamling (cut-off).	31 oktober 2013

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvars utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/001	14 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/009	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/002	28 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/010	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/003	30 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/004	56 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/011	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/007	56 tabletter (PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/730/005	90 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/006	98 tabletter (PVC/PCTFE-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49x1 tabletter.

Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/012

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blistert)

EU/1/11/730/008

98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 150 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49 tabletter).
Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49x1 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/012
EU/1/11/730/008

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvars utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/013	14 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/021	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/014	28 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/022	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/015	30 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/016	56 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/023	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/019	56 tabletter (PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/730/017	90 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/018	98 tabletter (PVC/PCTFE-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49x1 tabletter.

Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/024	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blistar)
EU/1/11/730/020	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblistar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49 tabletter).
Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49x1 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/024	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/020	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvars utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/025	14 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/033	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/026	28 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/034	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/027	30 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/028	56 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/035	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/031	56 tabletter (PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/730/029	90 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/030	98 tabletter (PVC/PCTFE-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49x1 tabletter.

Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/036	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blistar)
EU/1/11/730/032	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblistar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 5 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49 tabletter).
Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49x1 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/036	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/032	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNIN
--

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)**

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvars utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/037	14 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/045	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/038	28 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/046	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/039	30 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/040	56 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/047	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/043	56 tabletter (PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/730/041	90 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/042	98 tabletter (PVC/PCTFE-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – UTAN BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49x1 tabletter.

Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/048	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/730/044	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 12,5 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49 tabletter).
Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49x1 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/048
EU/1/11/730/044

98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/2,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR STYCKEFÖRPACKNING/KARTONG FÖR ENDOSFÖRPACKNING
(perforerad endosblister)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Filmdragerade tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ADMINISTRERINGSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln för användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTMOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvars utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/049	14 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/057	14 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/050	28 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/058	28 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/051	30 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/052	56 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/059	56 tabletter (PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/055	56 tabletter (PVC/PCTFE-endosblister)
EU/1/11/730/053	90 tabletter (PVC/PCTFE-blister)
EU/1/11/730/054	98 tabletter (PVC/PCTFE-blister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**INNERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49 tabletter.

Del av multipack om 2 förpackningar, vardera innehållande 49x1 tabletter.

Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/060	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blistert)
EU/1/11/730/056	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblistert)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG FÖR MULTIPACK OM 98 (2 förpackningar om 49 filmdragerade tabletter) – MED BLUE BOX

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 300 mg aliskiren (som aliskirenhemifumarat), 10 mg amlodipin (som amlodipinbesylat) och 25 mg hydroklortiazid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49 tabletter).
Multipack innehållande 98 tabletter (2 förpackningar om 49x1 tabletter).

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/730/060	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC-blister)
EU/1/11/730/056	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE-endosblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**KALENDERBLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Måndag
Tisdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lördag
Söndag

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasitrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio
3. Hur du tar Rasitrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasitrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasitrio är och vad det används för

Vad Rasitrio är

Rasitrio innehåller tre aktiva substanser kallade aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Alla dessa tre substanser bidrar till att kontrollera högt blodtryck (hypertoni).

- Aliskiren är ett ämne som tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.
- Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasitrio används för

Rasitrio används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter som redan har sitt blodtryck kontrollerat av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som separata läkemedel som ges samtidigt. Dessa patienter skulle därför kunna ha nytta av att ta en enda tablett som innehåller alla tre substanserna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio

Ta inte Rasitrio:

- om du är allergisk mot aliskiren, mot amlodipin, mot andra läkemedel som kommer från dihydropyridin (så kallade kalciumkanalblockerare), mot hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Rasitrio – se avsnitt Graviditet och amning.)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du har allvarliga njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om nivån av kalium i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt natriumvärde i blodet är för lågt
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv. eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenos)
- om du har hjärtsvikt eller en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasitrio:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasitrio om detta händer och kontakta din läkare
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys), eller om du har genomgått njurtransplantation eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasitrio är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)

- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du är i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt Äldre (patienter 65 år och äldre) nedan)
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, rastlöshet, muskelsvärk eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, minskad urinmängd, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Rasitrio)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Rasitrio. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlet som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Rasitrio rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Barn och ungdomar

Användning av Rasitrio till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Äldre personer

Du ska tala om för din läkare om du är 65 år gammal eller äldre eftersom du kan ha större risk att få biverkningar relaterade till lågt blodtryck (se avsnitt 4, Biverkningar). Din läkare kommer överväga noga om Rasitrio är passande för dig. Om du är 75 år gammal eller äldre kan din läkare vilja följa ditt blodtryck mer regelbundet.

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasitrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Rasitrio och tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
- itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm)
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin

- läkemedel som kan framkalla ”torsade de pointes” (oregelbundna hjärtslag), t.ex. antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- ketonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller behandla angina pectoris)
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 - eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- läkemedel som används för att justera hjärtrytmen
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insuliner)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- steroider
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- artrit läkemedel
- läkemedel som används för att behandla sår och inflammationer i matstrupen (t.ex. karbenoxolon)
- muskelavslappningsmedel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Rasitrio med mat, dryck och alkohol

Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Hydroklortiazidinnehållet i Rasitrio gör att, om du dricker alkohol under behandlingen kan du känna dig mera yr när du reser dig upp, särskilt när du reser dig från sittande.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasitrio). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasitrio före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasitrio. Rasitrio är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasitrio rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasitrio

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasitrio är en tablett om dagen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Rasitrio

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasitrio, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasitrio

Om du glömmar att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Rasitrio:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- lågt blodtryck
- svullna händer, anklar och fötter (perifert ödem).

Berätta omedelbart för läkaren om du får något av följande symtom i början av behandlingen:

Svimning och/eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasitrio. Patienter som är 65 år gamla eller äldre har större risk att få biverkningar som är relaterade till lågt blodtryck. I kliniska studier inträffade lågt blodtryck oftare hos patienter som tog Rasitrio än hos de patienter som tog kombinationen aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Följande biverkningar, som kan bli allvarliga, har rapporterats för läkemedel som innehåller enbart aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid.

Aliskiren

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 personer).

Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:

Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon (tecken på leverpåverkan).

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se ”Sällsynta” biverkningar nedan)
- njurproblem, inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck
- hjärklappning
- hosta
- klåda, kliande utslag (urtikaria)
- ökning av leverenzymmer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag.

Amlodipin

Följande biverkningar har förekommit bland patienter som tar enbart amlodipin:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- sömnighet
- yrsel
- huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- ankelsvullnad
- svullnader
- trötthet
- hjärtklappning (du känner av hjärtslagen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- sömnlöshet
- humörsvägningar (inklusive ångest)
- depression
- darrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförändringar
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbingar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- klåda, utslag
- generellt hudutslag
- ledvärk
- muskelsmärtor
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta

- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärtor
- svaghetskänsla
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktnedgång.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- förvirring.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja samt yrsel
- högt blodsockervärde
- stelade muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- hosta
- svåra smärtor i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan
- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- leversjukdom som kan uppträda tillsammans med guldfärgning av hud och ögon eller mörk urin
- onormala leverfunktionsprover
- angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga)
- hudreaktion med rodnad och/eller flagnings, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen; torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnings; utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol.

Hydroklortiazid

Följande biverkningar har förekommit hos patienter som tar enbart hydroklortiazid, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässel, feber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumoni och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symptom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolys).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramp
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasitrio.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Rasitrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara Rasitrio-tabletterna i originalförpackningen för att skydda dem från fukt och ljus.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 150 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är svagt violetta, ovala tabletter med "YIY"präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasitrio finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i kalenderblisters.

Det finns även som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) i kalenderblisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 30 eller 90 tabletter i vanliga blisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 56x1 tablett i perforerad endosblisters.

Det finns även som multipack med 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 tabletter i vardera) i perforerad endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasitrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio
3. Hur du tar Rasitrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasitrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasitrio är och vad det används för

Vad Rasitrio är

Rasitrio innehåller tre aktiva substanser kallade aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Alla dessa tre substanser bidrar till att kontrollera högt blodtryck (hypertoni).

- Aliskiren är ett ämne som tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.
- Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasitrio används för

Rasitrio används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter som redan har sitt blodtryck kontrollerat av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som separata läkemedel som ges samtidigt. Dessa patienter skulle därför kunna ha nytta av att ta en enda tablett som innehåller alla tre substanserna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio

Ta inte Rasitrio:

- om du är allergisk mot aliskiren, mot amlodipin, mot andra läkemedel som kommer från dihydropyridin (så kallade kalciumkanalblockerare), mot hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Rasitrio – se avsnitt Graviditet och amning.)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du har allvarliga njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om nivån av kalium i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt natriumvärde i blodet är för lågt
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv. eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenos)
- om du har hjärtsvikt eller en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasitrio:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasitrio om detta händer och kontakta din läkare
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys), eller om du har genomgått njurtransplantation eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasitrio är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)

- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du är i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt Äldre (patienter 65 år och äldre) nedan)
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, rastlöshet, muskelsvärk eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, minskad urinmängd, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Rasitrio)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Rasitrio. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlet som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Rasitrio rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Barn och ungdomar

Användning av Rasitrio till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Äldre personer

Du ska tala om för din läkare om du är 65 år gammal eller äldre eftersom du kan ha större risk att få biverkningar relaterade till lågt blodtryck (se avsnitt 4, Biverkningar). Din läkare kommer överväga noga om Rasitrio är passande för dig. Om du är 75 år gammal eller äldre kan din läkare vilja följa ditt blodtryck mer regelbundet.

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasitrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Rasitrio och tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
- itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm)
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin

- läkemedel som kan framkalla ”torsade de pointes” (oregelbundna hjärtslag), t.ex. antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- ketonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller behandla angina pectoris)
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 - eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- läkemedel som används för att justera hjärtrytmen
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insuliner)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- steroider
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- artrit läkemedel
- läkemedel som används för att behandla sår och inflammationer i matstrupen (t.ex. karbenoxolon)
- muskelavslappande medel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Rasitrio med mat, dryck och alkohol

Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Hydroklortiazidinnehållet i Rasitrio gör att, om du dricker alkohol under behandlingen kan du känna dig mera yr när du reser dig upp, särskilt när du reser dig från sittande.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasitrio). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasitrio före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasitrio. Rasitrio är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasitrio rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasitrio

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasitrio är en tablett om dagen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Rasitrio

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasitrio, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasitrio

Om du glömmar att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Rasitrio:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- lågt blodtryck
- svullna händer, anklar och fötter (perifert ödem).

Berätta omedelbart för läkaren om du får något av följande symtom i början av behandlingen:

Svimning och/eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasitrio. Patienter som är 65 år gamla eller äldre har större risk att få biverkningar som är relaterade till lågt blodtryck. I kliniska studier inträffade lågt blodtryck oftare hos patienter som tog Rasitrio än hos de patienter som tog kombinationen aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Följande biverkningar, som kan bli allvarliga, har rapporterats för läkemedel som innehåller enbart aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid.

Aliskiren

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 personer).

Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon (tecken på leverpåverkan).

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se ”Sällsynta” biverkningar nedan)
- njurproblem, inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolis och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck
- hjärtklappning
- hosta
- klåda, kliande utslag (urtikaria)
- ökning av leverenzymmer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag.

Amlodipin

Följande biverkningar har förekommit bland patienter som tar enbart amlodipin:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- sömnighet
- yrsel
- huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- ankelsvullnad
- svullnader
- trötthet
- hjärklappning (du känner av hjärtslagen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- sömnlöshet
- humörsvägningar (inklusive ångest)
- depression
- darrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförändringar
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbingar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- klåda, utslag
- generellt hudutslag
- ledvärk
- muskelsmärtor
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta

- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärtor
- svaghetskänsla
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktnedgång.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- förvirring.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja samt yrsel
- högt blodsockervärde
- stel muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- hosta
- svåra smärtor i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan
- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- leversjukdom som kan uppträda tillsammans med gulfärgning av hud och ögon eller mörk urin
- onormala leverfunktionsprover
- angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga)
- hudreaktion med rodnad och avflagnings, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen; torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnings; utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol.

Hydroklortiazid

Följande biverkningar har förekommit hos patienter som tar enbart hydroklortiazid, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässel, feber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumonit och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symptom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolis).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasitrio.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Rasitrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara Rasitrio-tabletterna i originalförpackningen för att skydda dem från fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa, ovala tabletter med "LIL" präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasitrio finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i kalenderblisters.

Det finns även som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) i kalenderblisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 30 eller 90 tabletter i vanliga blister.

Rasitrio finns i förpackningar med 56x1 tablett i perforerad endosblisters.

Det finns även som multipack med 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 tabletter i vardera) i perforerad endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasitrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio
3. Hur du tar Rasitrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasitrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasitrio är och vad det används för

Vad Rasitrio är

Rasitrio innehåller tre aktiva substanser kallade aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Alla dessa tre substanser bidrar till att kontrollera högt blodtryck (hypertoni).

- Aliskiren är ett ämne som tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.
- Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasitrio används för

Rasitrio används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter som redan har sitt blodtryck kontrollerat av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som separata läkemedel som ges samtidigt. Dessa patienter skulle därför kunna ha nytta av att ta en enda tablett som innehåller alla tre substanserna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio

Ta inte Rasitrio:

- om du är allergisk mot aliskiren, mot amlodipin, mot andra läkemedel som kommer från dihydropyridin (så kallade kalciumkanalblockerare), mot hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Rasitrio – se avsnitt Graviditet och amning.)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du har allvarliga njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om nivån av kalium i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt natriumvärde i blodet är för lågt
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv. eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenos)
- om du har hjärtsvikt eller en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasitrio:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasitrio om detta händer och kontakta din läkare
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys), eller om du har genomgått njurtransplantation eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasitrio är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)

- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du är i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt Äldre (patienter 65 år och äldre) nedan)
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, rastlöshet, muskelsmärter eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, minskad urinmängd, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Rasitrio)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Rasitrio. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlet som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Rasitrio rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Barn och ungdomar

Användning av Rasitrio till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Äldre personer

Du ska tala om för din läkare om du är 65 år gammal eller äldre eftersom du kan ha större risk att få biverkningar relaterade till lågt blodtryck (se avsnitt 4, Biverkningar). Din läkare kommer överväga noga om Rasitrio är passande för dig. Om du är 75 år gammal eller äldre kan din läkare vilja följa ditt blodtryck mer regelbundet.

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasitrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Rasitrio och tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
- itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm)
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin

- läkemedel som kan framkalla ”torsade de pointes” (oregelbundna hjärtslag), t.ex. antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- ketonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller behandla angina pectoris)
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 - eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- läkemedel som används för att justera hjärtrytmen
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insuliner)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- steroider
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- artrit läkemedel
- läkemedel som används för att behandla sår och inflammationer i matstrupen (t.ex. karbenoxolon)
- muskelavslappningsmedel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Rasitrio med mat, dryck och alkohol

Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Hydroklortiazidinnehållet i Rasitrio gör att, om du dricker alkohol under behandlingen kan du känna dig mera yr när du reser dig upp, särskilt när du reser dig från sittande.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasitrio). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasitrio före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasitrio. Rasitrio är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasitrio rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasitrio

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasitrio är en tablett om dagen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Rasitrio

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasitrio, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasitrio

Om du glömmar att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Rasitrio:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- lågt blodtryck
- svullna händer, anklar och fötter (perifert ödem).

Berätta omedelbart för läkaren om du får något av följande symtom i början av behandlingen:

Svimning och/eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasitrio. Patienter som är 65 år gamla eller äldre har större risk att få biverkningar som är relaterade till lågt blodtryck. I kliniska studier inträffade lågt blodtryck oftare hos patienter som tog Rasitrio än hos de patienter som tog kombinationen aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Följande biverkningar, som kan bli allvarliga, har rapporterats för läkemedel som innehåller enbart aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid.

Aliskiren

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 personer).

Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon (tecken på leverpåverkan).

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se ”Sällsynta” biverkningar nedan)
- njurproblem, inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolys och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck
- hjärtklappning
- hosta
- klåda, kliande utslag (urtikaria)
- ökning av leverenzzymer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag.

Amlodipin

Följande biverkningar har förekommit bland patienter som tar enbart amlodipin:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- sömnighet
- yrsel
- huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- ankelsvullnad
- svullnader
- trötthet
- hjärtklappning (du känner av hjärtslagen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- sömnlöshet
- humörsvägningar (inklusive ångest)
- depression
- darrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförändringar
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbingar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- klåda, utslag
- generellt hudutslag
- ledvärk
- muskelsmärtor
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta

- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärtor
- svaghetskänsla
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktnedgång.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- förvirring.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja samt yrsel
- högt blodsockervärde
- stel muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- hosta
- svåra smärtor i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan
- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- leversjukdom som kan uppträda tillsammans med gulfärgning av hud och ögon eller mörk urin
- onormala leverfunktionsprover
- angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga)
- hudreaktion med rodnad och avflagnings, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen; torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnings; utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol.

Hydroklortiazid

Följande biverkningar har förekommit hos patienter som tar enbart hydroklortiazid, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässel, feber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumoni och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symptom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolis).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasitrio.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Rasitrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara Rasitrio-tabletterna i originalförpackningen för att skydda dem från fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 5 mg amlodipin (som besylat) och 25 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg filmdragerade tabletter är ljus orange-bruna, ovala tabletter med "OIO" präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasitrio finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i kalenderblisters.

Det finns även som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) i kalenderblisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 30 eller 90 tabletter i vanliga blister.

Rasitrio finns i förpackningar med 56x1 tablett i perforerad endosblisters.

Det finns även som multipack med 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 tabletter i vardera) i perforerad endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasitrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio
3. Hur du tar Rasitrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasitrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasitrio är och vad det används för

Vad Rasitrio är

Rasitrio innehåller tre aktiva substanser kallade aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Alla dessa tre substanser bidrar till att kontrollera högt blodtryck (hypertoni).

- Aliskiren är ett ämne som tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.
- Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasitrio används för

Rasitrio används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter som redan har sitt blodtryck kontrollerat av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som separata läkemedel som ges samtidigt. Dessa patienter skulle därför kunna ha nytta av att ta en enda tablett som innehåller alla tre substanserna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio

Ta inte Rasitrio:

- om du är allergisk mot aliskiren, mot amlodipin, mot andra läkemedel som kommer från dihydropyridin (så kallade kalciumkanalblockerare), mot hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Rasitrio – se avsnitt Graviditet och amning.)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du har allvarliga njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om nivån av kalium i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt natriumvärde i blodet är för lågt
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv. eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenos)
- om du har hjärtsvikt eller en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasitrio:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasitrio om detta händer och kontakta din läkare
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys), eller om du har genomgått njurtransplantation eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasitrio är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)

- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du är i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt Äldre (patienter 65 år och äldre) nedan)
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, rastlöshet, muskelsvärk eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, minskad urinmängd, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Rasitrio)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Rasitrio. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlet som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Rasitrio rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Barn och ungdomar

Användning av Rasitrio till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Äldre personer

Du ska tala om för din läkare om du är 65 år gammal eller äldre eftersom du kan ha större risk att få biverkningar relaterade till lågt blodtryck (se avsnitt 4, Biverkningar). Din läkare kommer överväga noga om Rasitrio är passande för dig. Om du är 75 år gammal eller äldre kan din läkare vilja följa ditt blodtryck mer regelbundet.

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasitrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Rasitrio och tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
- itraconazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm)
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin

- läkemedel som kan framkalla ”torsade de pointes” (oregelbundna hjärtslag), t.ex. antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- ketonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller behandla angina pectoris)
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 - eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- läkemedel som används för att justera hjärtrytmen
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insuliner)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- steroider
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- artrit läkemedel
- läkemedel som används för att behandla sår och inflammationer i matstrupen (t.ex. karbenoxolon)
- muskelavslappningsmedel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Rasitrio med mat, dryck och alkohol

Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Hydroklortiazidinnehållet i Rasitrio gör att, om du dricker alkohol under behandlingen kan du känna dig mera yr när du reser dig upp, särskilt när du reser dig från sittande.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasitrio). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasitrio före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasitrio. Rasitrio är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasitrio rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasitrio

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasitrio är en tablett om dagen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Rasitrio

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasitrio, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasitrio

Om du glömmar att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Rasitrio:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- lågt blodtryck
- svullna händer, anklar och fötter (perifert ödem).

Berätta omedelbart för läkaren om du får något av följande symtom i början av behandlingen:

Svimning och/eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasitrio. Patienter som är 65 år gamla eller äldre har större risk att få biverkningar som är relaterade till lågt blodtryck. I kliniska studier inträffade lågt blodtryck oftare hos patienter som tog Rasitrio än hos de patienter som tog kombinationen aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Följande biverkningar, som kan bli allvarliga, har rapporterats för läkemedel som innehåller enbart aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid.

Aliskiren

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 personer).

Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon (tecken på leverpåverkan).

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se ”Sällsynta” biverkningar nedan)
- njurproblem, inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolis och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck
- hjärklappning
- hosta
- klåda, kliande utslag (urtikaria)
- ökning av leverenzymmer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag.

Amlodipin

Följande biverkningar har förekommit bland patienter som tar enbart amlodipin:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- sömnighet
- yrsel
- huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- ankelsvullnad
- svullnader
- trötthet
- hjärklappning (du känner av hjärtslagen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- sömnlöshet
- humörsvägningar (inklusive ångest)
- depression
- darrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförändringar
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbingar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- klåda, utslag
- generellt hudutslag
- ledvärk
- muskelsmärtor
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta

- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärtor
- svaghetskänsla
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktnedgång.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- förvirring.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja samt yrsel
- högt blodsockervärde
- stelhet i muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- hosta
- svåra smärtor i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan
- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- leversjukdom som kan uppträda tillsammans med guldfärgning av hud och ögon eller mörk urin
- onormala leverfunktionsprover
- angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga)
- hudreaktion med rodnad och avflagnings, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen; torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnings; utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol.

Hydroklortiazid

Följande biverkningar har förekommit hos patienter som tar enbart hydroklortiazid, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- lågt nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässel, feber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumoni och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symptom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolis).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasitrio.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Rasitrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara Rasitrio-tabletterna i originalförpackningen för att skydda dem från fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) och 12,5 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, röd järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg filmdragerade tabletter är ljusröda, ovala tabletter med "UIU" präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasitrio finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i kalenderblisters.

Det finns även som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) i kalenderblisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 30 eller 90 tabletter i vanliga blister.

Rasitrio finns i förpackningar med 56x1 tablett i perforerad endosblisters.

Det finns även som multipack med 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 tabletter i vardera) i perforerad endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter
Aliskiren/amlodipin/hydroklortiazid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rasitrio är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio
3. Hur du tar Rasitrio
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rasitrio ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rasitrio är och vad det används för

Vad Rasitrio är

Rasitrio innehåller tre aktiva substanser kallade aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid. Alla dessa tre substanser bidrar till att kontrollera högt blodtryck (hypertoni).

- Aliskiren är ett ämne som tillhör en läkemedelsklass som kallas reninhämmare. Reninhämmare minskar mängden angiotensin II som kroppen kan producera. Angiotensin II drar ihop blodkärlen, vilket ökar blodtrycket. Genom att minska mängden angiotensin II kan blodkärlen slappna av och blodtrycket sänks.
- Amlodipin tillhör läkemedelsklassen kalciumkanalblockerare, som bidrar till att sänka ett högt blodtryck. Amlodipin gör att blodkärlen vidgas och slappnar av och därmed sänks blodtrycket.
- Hydroklortiazid tillhör en grupp läkemedel som kallas tiaziddiuretika. Hydroklortiazid ökar urinproduktionen, vilket också sänker blodtrycket.

Högt blodtryck ökar belastningen på hjärtat och blodkärlen. Om detta fortsätter under en längre tid kan blodkärlen i hjärnan, hjärtat och njurarna skadas och leda till stroke, hjärtsvikt, hjärtattack eller njursvikt. Genom att sänka blodtrycket till normal nivå minskar risken för att få dessa sjukdomar.

Vad Rasitrio används för

Rasitrio används för att behandla högt blodtryck hos vuxna patienter som redan har sitt blodtryck kontrollerat av aliskiren, amlodipin och hydroklortiazid som separata läkemedel som ges samtidigt. Dessa patienter skulle därför kunna ha nytta av att ta en enda tablett som innehåller alla tre substanserna.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rasitrio

Ta inte Rasitrio:

- om du är allergisk mot aliskiren, mot amlodipin, mot andra läkemedel som kommer från dihydropyridin (så kallade kalciumkanalblockerare), mot hydroklortiazid, mot läkemedel som kommer från sulfonamid (läkemedel som används för att behandla luftvägsinfektioner och urinvägsinfektioner) eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Om du tror att du kan vara allergisk, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd
- om du har haft följande former av angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga):
 - angioödem när du tar aliskiren
 - ärftligt angioödem
 - angioödem utan känd orsak
- om du är mer än tre månader gången i graviditeten. (Även tidigare under graviditeten är det bra att undvika Rasitrio – se avsnitt Graviditet och amning.)
- om du har allvarliga leverproblem
- om du har allvarliga njurproblem
- om du inte kan producera urin (anuri)
- om nivån av kalium i blodet är för lågt trots behandling
- om ditt natriumvärde i blodet är för lågt
- om ditt kalciumvärde i blodet är för högt
- om du har gikt (urinsyrakristaller i lederna)
- om du tar något av följande läkemedel:
 - ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning, eller för andra åkommor t.ex. reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
 - itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
 - kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytmen)
- om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion och om du behandlas med någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril, osv. eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan, osv.
- om du har mycket lågt blodtryck
- om du lider av chock, inklusive kardiogen chock
- om du har en förträngning i aortahjärtklaffen (aortastenos)
- om du har hjärtsvikt eller en akut hjärtinfarkt.

Om något av ovanstående stämmer in på dig, ta inte Rasitrio utan fråga läkare om råd.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rasitrio:

- om du har diarré eller kräkningar, eller om du tar ett diuretikum (vattendrivande läkemedel som ökar mängden urin som produceras i kroppen)
- om du redan har upplevt angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga). Sluta ta Rasitrio om detta händer och kontakta din läkare
- om du har problem med hjärtat
- om du står på saltreducerad kost
- om urinflödet har minskat markant under 24 timmar eller mer och/eller om du har allvarliga njurproblem (som t.ex. kräver dialys), eller om du har genomgått njurtransplantation eller om du har en förträngning eller stopp i de blodkärl som förser dina njurar med blod
- om du har nedsatt njurfunktion, kommer din läkare att noggrant beakta om Rasitrio är lämplig för dig och kan vilja monitorera dig noggrant
- om du har leverproblem (nedsatt leverfunktion)
- om du har diabetes (hög nivå av socker i blodet)
- om du har för mycket kolesterol eller triglycerider i blodet
- om du har en sjukdom som heter lupus erythematosus (också kallad ”lupus” eller ”SLE”)

- om du har allergi eller astma
- om du tar någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- om du är i åldern 65 år eller äldre (se avsnitt Äldre (patienter 65 år och äldre) nedan)
- om du har symtom som t.ex. onormal törst, muntorrhet, allmän svaghet, dåsighet, rastlöshet, muskelsvärk eller kramper, muskelsvaghet, lågt blodtryck, minskad urinmängd, illamående, kräkningar eller onormalt snabba hjärtslag, vilket kan tyda på alltför kraftig effekt av hydroklortiazid (som ingår i Rasitrio)
- om du får hudreaktioner såsom utslag efter solexponering
- om du upplever en nedsatt synförmåga eller ögonsmärta. Dessa kan vara symtom på en ökning av trycket i ögat och kan ske inom några timmar till veckor efter behandling med Rasitrio. Detta kan leda till permanent synnedsättning, om det inte behandlas
- om du har njurartärstenos (förträngning av blodkärlet som leder blod till en eller båda njurarna)
- om du har allvarlig hjärtsvikt (en typ av hjärtsjukdom där hjärtat inte kan pumpa runt tillräckligt med blod i kroppen).

Om du tror att du är gravid (eller blir gravid) under behandlingen, kontakta din läkare. Rasitrio rekommenderas inte under graviditet och ska inte användas under de 6 sista månaderna av graviditeten, eftersom det då kan orsaka fosterskador (se avsnitt Graviditet och amning).

Barn och ungdomar

Användning av Rasitrio till barn och ungdomar under 18 år rekommenderas inte.

Äldre personer

Du ska tala om för din läkare om du är 65 år gammal eller äldre eftersom du kan ha större risk att få biverkningar relaterade till lågt blodtryck (se avsnitt 4, Biverkningar). Din läkare kommer överväga noga om Rasitrio är passande för dig. Om du är 75 år gammal eller äldre kan din läkare vilja följa ditt blodtryck mer regelbundet.

Hos majoriteten av patienter som är 65 år eller äldre, visade en dos på 300 mg aliskiren inte på ytterligare fördel för att minska blodtrycket jämfört med en dos på 150 mg.

Andra läkemedel och Rasitrio

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Rasitrio och tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- ciklosporin (ett läkemedel som används efter organtransplantation för att förhindra avstötning eller för andra åkommor t ex reumatoid artrit eller atopisk dermatit)
- itrakonazol (ett läkemedel för behandling av svampinfektioner)
- kinidin (ett läkemedel för att korrigera hjärtrytm)
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck om du har diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion:
 - en "angiotensinkonvertashämmare" såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 eller
 - en "angiotensin-II-receptorblockerare" såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.

Tala om för läkaren om du använder något av följande läkemedel:

- läkemedel eller ämnen som ökar mängden kalium i blodet. Dessa inkluderar kaliumtillskott eller saltersättningar som innehåller kalium, kaliumsparande läkemedel och heparin
- läkemedel som kan minska mängden kalium i blodet, såsom diuretika (vätskedrivande medel), kortikosteroider, laxermedel, karbenoxolon, amfotericin eller penicillin G
- läkemedel för att sänka blodtrycket, inklusive metyldopa
- läkemedel för att höja blodtrycket, såsom noradrenalin eller adrenalin

- läkemedel som kan framkalla ”torsade de pointes” (oregelbundna hjärtslag), t.ex. antiarytmika (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem) och vissa antipsykotiska läkemedel
- ketonazol, ett läkemedel för behandling av svampinfektioner
- verapamil (ett läkemedel för behandling av högt blodtryck, för att korrigera hjärtrytmen eller behandla angina pectoris)
- klaritromycin, telitromycin eller erytromycin, som är antibiotika som används vid infektioner
- amiodaron, ett läkemedel för behandling av onormal hjärtrytm
- atorvastatin, ett läkemedel för behandling av högt kolesterolvärde
- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- läkemedel som kan minska mängden natrium i blodet, såsom antidepressiva, antipsykotika, antiepileptika (karbamazepin)
- rifampicin, ett läkemedel för att förhindra eller behandla infektioner
- johannesört (*hypericum perforatum*), ett växtpreparat som används för att höja sinnesstämningen
- smärtstillande såsom icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), inklusive selektiva cyklooxygenas 2-hämmare (Cox 2-hämmare) (används speciellt till patienter över 65 år)
- diltiazem, ett läkemedel för behandling av hjärtproblem
- ritonavir, ett läkemedel för behandling av virusinfektioner
- litium (ett läkemedel som används för att behandla vissa typer av depression)
- vissa laxermedel
- läkemedel för behandling av gikt, såsom allopurinol
- digoxin eller andra digitalisglykosider (läkemedel som används för behandling av hjärtproblem)
- vitamin D och kalciumsalter
- någon av följande klasser av läkemedel som används för att behandla högt blodtryck:
 - en ”angiotensinkonvertashämmare” såsom enalapril, lisinopril, ramipril osv.
 - eller
 - en ”angiotensin-II-receptorblockerare” såsom valsartan, telmisartan, irbesartan osv.
- läkemedel som används för att justera hjärtrytmen
- läkemedel för behandling av diabetes (perorala läkemedel såsom metformin och insuliner)
- läkemedel som kan öka blodsockernivån (betablockerare, diazoxid)
- steroider
- cytotoxiska läkemedel (används för att behandla cancer), såsom metotrexat eller cyklofosfamid
- artrit läkemedel
- läkemedel som används för att behandla sår och inflammationer i matstrupen (t.ex. karbenoxolon)
- muskelavslappningsmedel (läkemedel för att slappna av musklerna som används under operation)
- amantadin (behandling mot Parkinsons sjukdom, som också används för att behandla eller förebygga vissa sjukdomar orsakade av virus)
- antikolinerga medel (mediciner som används för att behandla en rad sjukdomar såsom gastrointestinala kramper, spasm i urinblåsan, astma, åksjuka, muskelspasmer, Parkinsons sjukdom och som ett stöd till narkos)
- kolestyramin, kolestipol eller andra hartser (ämnen som används för att behandla höga nivåer av lipider i blodet)
- alkohol, sömntabletter och bedövningsmedel (läkemedel som gör det möjligt för patienter att genomgå operation och andra åtgärder)
- jodkontrastmedel (medel som används för undersökningar med bildåtergivning).

Din läkare kan behöva ändra din dos och/eller vidta andra försiktighetsåtgärder om du tar något av följande läkemedel:

- furosemid eller torasemid, läkemedel som tillhör gruppen diuretika, eller ”vattendrivande” läkemedel, som används för att öka mängden urin du producerar och även för att behandla vissa hjärtproblem (hjärtsvikt) och ödem (svullnader)
- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol, amfotericin eller penicillin G.

Rasitrio med mat, dryck och alkohol

Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Hydroklortiazidinnehållet i Rasitrio gör att, om du dricker alkohol under behandlingen kan du känna dig mera yr när du reser dig upp, särskilt när du reser dig från sittande.

Graviditet

Ta inte detta läkemedel om du är gravid (se avsnitt Ta inte Rasitrio). Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel, sluta omedelbart och tala med din läkare. Om du tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Vanligtvis föreslår din läkare att du ska sluta ta Rasitrio före graviditet och istället rekommendera ett annat läkemedel till dig istället för Rasitrio. Rasitrio är inte rekommenderat i början av graviditeten, och ska inte användas under de sista 6 månaderna av graviditeten eftersom det då kan orsaka fosterskador.

Amning

Berätta för din läkare om du ammar eller tänker börja amma. Rasitrio rekommenderas inte vid amning och din läkare kan välja en annan behandling till dig om du vill amma ditt barn, särskilt om ditt barn är nyfött eller föddes för tidigt.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr när du tar detta läkemedel. Om du känner detta symtom ska du inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

3. Hur du tar Rasitrio

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar och ta inte mer än den rekommenderade dosen. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den normala dosen av Rasitrio är en tablett om dagen.

Administreringssätt

Svälj tabletten hel tillsammans med lite vatten. Du bör ta detta läkemedel tillsammans med en lätt måltid en gång om dagen, helst vid samma tidpunkt varje dag. Du ska inte ta detta läkemedel tillsammans med grapefruktjuice.

Om du har tagit för stor mängd av Rasitrio

Om du av misstag har tagit för många tabletter av Rasitrio, rådfråga läkare omedelbart. Du kan behöva läkartillsyn.

Om du har glömt att ta Rasitrio

Om du glömmar att ta en dos av detta läkemedel, ta tabletten så snart du kommer ihåg och ta sedan nästa dos i vanlig tid. Om det emellertid snart är dags att ta nästa dos, ta bara nästa dos i vanlig tid. **Ta inte** dubbel dos (två tabletter samtidigt) för att kompensera för glömd tablett.

Sluta inte ta din medicin, även om du känner dig bra (såvida inte din läkare säger till dig att göra det).

Personer med högt blodtryck känner ofta inte av några symtom på detta. Många kan känna sig helt som vanligt. Det är mycket viktigt att du tar detta läkemedel exakt som läkaren sagt, för att få bästa resultat och minska risken för biverkningar. Kom till dina avtalade läkarbesök, även om du känner dig bra.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats med Rasitrio:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- lågt blodtryck
- svullna händer, anklar och fötter (perifert ödem).

Berätta omedelbart för läkaren om du får något av följande symtom i början av behandlingen:

Svimning och/eller yrsel på grund av lågt blodtryck kan inträffa i början av behandlingen med Rasitrio. Patienter som är 65 år gamla eller äldre har större risk att få biverkningar som är relaterade till lågt blodtryck. I kliniska studier inträffade lågt blodtryck oftare hos patienter som tog Rasitrio än hos de patienter som tog kombinationen aliskiren/amlodipin, aliskiren/hydroklortiazid eller amlodipin/hydroklortiazid (se avsnitt 2).

Följande biverkningar, som kan bli allvarliga, har rapporterats för läkemedel som innehåller enbart aliskiren, amlodipin eller hydroklortiazid.

Aliskiren

Vissa biverkningar kan vara allvarliga (ingen känd frekvens):

Ett fåtal patienter har upplevt dessa biverkningar (kan förekomma hos färre än 1 av 1 000 personer).

Om något av följande inträffar, tala omedelbart med din läkare:

- Allvarliga allergiska reaktioner med symtom som utslag, klåda, svullnad av ansikte och läppar eller tunga, svårigheter att andas, yrsel.
- Illamående, minskad aptit, mörkfärgad urin eller gulfärgad hud och ögon (tecken på leverpåverkan).

Möjliga biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- diarré
- ledsmärta (artralgi)
- höga halter av kalium i blodet
- yrsel.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- hudutslag (detta kan också vara ett tecken på allergiska reaktioner eller angioödem – se ”Sällsynta” biverkningar nedan)
- njurproblem, inklusive akut njursvikt (kraftig urinminskning)
- svullnad av händer, vristar eller fötter (perifera ödem)
- allvarliga hudreaktioner (toxisk epidermal nekrolis och/eller slemhinnereaktioner i munnen – rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber)
- lågt blodtryck
- hjärtklappning
- hosta
- klåda, kliande utslag (urtikaria)
- ökning av leverenzymmer.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- angioödem (symtom som kan inkludera svårigheter att andas eller svälja, hudutslag, klåda, nässelfeber eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga, yrsel)
- förhöjd nivå av kreatinin i blodet
- röda utslag.

Amlodipin

Följande biverkningar har förekommit bland patienter som tar enbart amlodipin:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- sömnighet
- yrsel
- huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)
- rodnad med värmekänsla
- magsmärtor
- illamående
- ankelsvullnad
- svullnader
- trötthet
- hjärtklappning (du känner av hjärtslagen).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- sömnlöshet
- humörsvägningar (inklusive ångest)
- depression
- darrningar
- förändrad smakupplevelse
- plötsliga och tillfälliga medvetandeförändringar
- minskad känslighet i huden
- stickningar och domningar
- synrubbingar (inklusive dubbelseende)
- öronsusningar
- lågt blodtryck
- andfåddhet
- snuva
- kräkningar
- magbesvär efter måltid
- förändrade tarmvanor (inklusive diarré och förstoppning)
- muntorrhet
- håravfall
- lila fläckar på huden
- hudmissfärgning
- ökad svettproduktion
- klåda, utslag
- generellt hudutslag
- ledvärk
- muskelsmärtor
- muskelkramper
- ryggvärk
- urineringsbesvär
- vattenkastning (kissa) nattetid
- behov att kissa ofta

- impotens
- tillväxt av bröstet hos män
- bröstsmärtor
- svaghetskänsla
- smärtor
- sjukdomskänsla
- viktökning
- viktnedgång.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- förvirring.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- lågt antal vita blodkroppar och blodplättar
- allergisk reaktion med symtom som utslag, klåda, nässelutslag, svårigheter att andas eller svälja samt yrsel
- högt blodsockervärde
- stel muskler och oförmåga att sträcka ut musklerna
- domningar eller stickningar med en brännande känsla i fingrar och tår
- hjärtinfarkt
- oregelbunden hjärtrytm
- inflammation i blodkärlen
- hosta
- svåra smärtor i övre magtrakten
- inflammation i magslemhinnan
- blödningar, ömmande eller svullet tandkött
- inflammation i levern
- leversjukdom som kan uppträda tillsammans med gulfärgning av hud och ögon eller mörk urin
- onormala leverfunktionsprover
- angioödem (svårigheter att andas eller svälja, eller svullnad av ansikte, händer och fötter, ögon, läppar och/eller tunga)
- hudreaktion med rodnad och avflagnings, blåsor på läpparna, runt ögonen eller i munnen; torr hud, hudutslag, kliande hudutslag
- hudutslag med fjällning eller avflagnings; utslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagnings av huden, feber
- svullnad främst i ansikte och svalg
- ökad känslighet i huden för sol.

Hydroklortiazid

Följande biverkningar har förekommit hos patienter som tar enbart hydroklortiazid, men frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- låg nivå av kalium i blodet
- ökning av blodfetter.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- hög nivå av urinsyra i blodet
- låg nivå av magnesium i blodet
- låg nivå av natrium i blodet
- yrsel, svimning när du står upp
- nedsatt aptit
- illamående och kräkningar
- kliande utslag och andra typer av hudutslag
- oförmåga att få eller bibehålla erektion.

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- låg nivå av blodplättar (ibland med blödning eller blåmärken under huden)
- hög nivå av kalcium i blodet
- hög nivå av socker i blodet
- försämring av metabola diabetestillstånd
- ledset humör (depression)
- sömnbesvär
- yrsel
- huvudvärk
- stickningar eller domningar
- synstörningar
- oregelbunden hjärtrytm
- magbesvär
- förstoppning
- diarré
- leversjukdomar som kan förekomma tillsammans med gulfärgning av hud och ögon
- ökad känslighet i huden för solen
- socker i urinen.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- feber, halsont eller munsår, mer frekventa infektioner (brist på eller låga nivåer av vita blodkroppar)
- blek hud, trötthet, andfåddhet, mörkfärgad urin (hemolytisk anemi)
- hudutslag, klåda, nässel, feber, svårigheter att andas eller svälja, yrsel (överkänslighetsreaktioner)
- förvirring, trötthet, muskelryckningar och kramper, snabb andning (hypokloremisk alkalos)
- andningssvårigheter med feber, hosta, väsande andning, andfåddhet (andnöd inkluderande pneumonit och lungödem)
- svår smärta i övre delen av magen (inflammation i bukspottkörteln)
- rodnad i ansiktet, ledvärk, muskelsjukdom, feber (lupus erythematosus)
- inflammation i blodkärl med symptom såsom utslag, lila-röda fläckar, feber (vaskulit)
- allvarlig hudsjukdom som ger utslag, rödaktig hud, blåsor på läpparna, ögonen eller munnen, hudfjällning, feber (toxisk epidermal nekrolys).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svaghet
- blåmärken och frekventa infektioner (aplastisk anemi)
- minskning av syn eller smärta i ögonen på grund av högt tryck (möjliga tecken på akut trångvinkelglaukom)
- svår hudsjukdom som orsakar hudutslag, rodnad, blåsor på läppar, ögon eller mun, flagning av huden, feber (erythema multiforme)
- muskelkramper
- kraftig urinminskning (möjliga tecken på njursjukdom eller njursvikt), svaghet (asteni)
- febertillstånd.

Om några av biverkningarna påverkar dig allvarligt, tala med din läkare. Du kan behöva sluta ta Rasitrio.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur Rasitrio ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat/EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvara Rasitrio-tabletterna i originalförpackningen för att skydda dem från fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Varje Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg aliskiren (som hemifumarat), 10 mg amlodipin (som besylat) och 25 mg hydroklortiazid. Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, krospovidon, povidon, magnesiumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid, hypromellos, titandioxid (E171), makrogol, talk, svart järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg filmdragerade tabletter är bruna, ovala tabletter med "VIV" präglat på ena sidan och "NVR" på andra sidan.

Rasitrio finns i förpackningar med 14, 28, 56 eller 98 tabletter i kalenderblisters.

Det finns även som multipack med 98 tabletter (2 förpackningar med 49 tabletter i vardera) i kalenderblisters.

Rasitrio finns i förpackningar med 30 eller 90 tabletter i vanliga blister.

Rasitrio finns i förpackningar med 56x1 tablett i perforerad endosblisters.

Det finns även som multipack med 98x1 tabletter (2 förpackningar med 49x1 tabletter i vardera) i perforerad endosblisters.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning