

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.5).

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio, ze względu na zawartość zarówno amlodypiny jak i hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Rasitrio należy przyjmować z lekkim posiłkiem, raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy pić soku grejpfrutowego razem z produktem Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W razie wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.8).

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

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

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, jednak są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku tych schorzeń.

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uczynnienia układowego tocznia rumieniowatego w związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Niewydolność serca

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

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn

sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), u pacjentów leczonych aliskirenem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące wskazujące na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

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

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Rasitrio oraz zapewnić odpowiednie leczenie i monitorowanie stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Ponadto należy zastosować niezbędne środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych lub stosujący dietę z ograniczeniem soli, z biegunką lub wymiotami) po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasitrio lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów i elektrolitów ustrojowych (w tym powodować hipokaliemię, hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hiperkalcemię i hipomagnezmię). Do objawów ostrzegawczych świadczących o zaburzeniach równowagi płynów i elektrolitów należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia czynności żołądka i jelit takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8). Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, okresowo należy oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

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

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

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem oraz spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezmię (patrz także punkt 4.5).

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.2. i 4.3). Należy zachować ostrożność podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (GFR $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ale $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować przyspieszenie wystąpienia śpiączki wątrobowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje zwiększeniem AUC o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamil w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów we krwi powiązane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi lub pełnoobjawowa dna moczanowa.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

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

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

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

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

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

- Silne inhibitory P-gp

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

Niezalecane stosowanie (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

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

Ostrożność wymagana podczas jednoczesnego stosowania

- Interakcje z P-gp

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

- Umiarkowane inhibitory P-gp

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

erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

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

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid*

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i $C_{\max}$ furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie objawów w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

- *Warfaryna*

Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem

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

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z metforminą. Jednoczesne stosowanie aliskirenu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy lub amlodypiny. W rezultacie, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani przyjmowanych jednocześnie leków wymienionych powyżej.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

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

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

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

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Inhibitory CYP3A4*

Podczas równoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów oraz z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże, znaczenie kliniczne tego efektu nie jest pewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu w stopniu większym niż diltiazem. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Jednakże, nie zgłaszano działań niepożądanych, związanych z tymi interakcjami.

- *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszonego stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę razem z induktorami CYP3A4.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie miały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny oraz cyklosporyny.
- Amlodypina nie ma wpływu na parametry laboratoryjne.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

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

Niezalecane

- *Lit*

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

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol*
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.

- *Amantadyna*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.

- *Leki przeciwcukrzycowe (podawane doustnie leki przeciwcukrzycowe i insuliny)*
Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).

- *Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym*
Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych poprzez zwolnienie ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej.

- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna zmiana dawkowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*
Tiazydy mogą nasilać działanie beta-adrenolityków i diazoksydu polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.

- *Cholestyramina i żywice*
Żywice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych.

- *Sole wapnia*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszone wydalanie. W przypadku konieczności zastosowania suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.

- *Pochodne kurary (np. tubokuraryna)*
Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.

- *Produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym*
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.

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

- *NLPZ*
Stosowanie NLPZ może osłabić działania moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych u niektórych pacjentów.

- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina)*
Działanie amin zwiększających ciśnienie tętnicze krwi może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

Przedłużona ekspozycja na tiazydy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza krwi matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedotlenienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie rozwoju. Ponadto, zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków w przypadku ekspozycji na działanie leku w okresie okołoporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura. Tiazydy pojawiają się w mleku ludzkim i mogą hamować laktację. Mogą spowodować biologiczne działania niepożądane w tym hipokaliemię, hemolizę (defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD)) i nadwrażliwość, co związane jest z właściwościami sulfonamidu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rasitrio na płodność.

Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę, amlodypiny w dawce do 10 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemników mogące mieć niekorzystny wpływ na zapłodnienie

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

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

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

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

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

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

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami

czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęki obwodowe oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

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

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

Hydrochlorotiazyd

Do działań niepożądanych (bez względu na związek z produktem leczniczym) zaobserwowanych w trakcie przyjmowania hydrochlorotiazydu w monoterapii należą:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznana	Niepokój ruchowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje
Zaburzenia oka	
Nieznana	Przemijające zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
Zaburzenia serca	
Nieznana	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki, anoreksja, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianek, utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych), skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Oslabienie, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia (patrz punkt 4.4), hiperurykemia, cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliskiren

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i

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

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

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

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

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

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

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, w

leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

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

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny $p=0,17$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Korzystny wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

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

Elektrofizjologia serca

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

Amlodypina

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

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

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

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

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 81% a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 68%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W

stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza. Około 93% amlodypiny znajdującej się w krwiobiegu u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Liniowość

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h) i jest podobny dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem odnotowywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie dostępności układowej hydrochlorotiazydu w porównaniu z grupą przyjmującą lek na czczo. Działania te są mało istotne i mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu doustnym, ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Kinetykę dystrybucji i wydalania opisano ogólnie za pomocą odpowiedniej funkcji rozpadu (tzw. bi-exponential decay function), z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 6-15 h.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Brak zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu po podaniu wielokrotnym, a po podaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych

pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

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

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

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na wchodzący w jego skład hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

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

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

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodypina

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

Badania na myszach prowadzone przez okres do 2 lat wykazały brak rakotwórczego działania amlodypiny, a badania mutagenności wykazały brak działań związanych z lekiem, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Nie obserwowano wpływu na płodność szczurów leczonych doustnie maleinianem amlodypiny (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem się) w dawkach do 10 mg amlodypiny/kg mc./dobę (co stanowi około 10-krotność maksymalnej dawki 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m² zalecanej u ludzi). Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne lub toksyczny wpływ na zarodek i płód w dawkach przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, jednak amlodypina wydłużała czas trwania ciąży i porodu u szczurów, zmniejszała liczebność miotu i zwiększała liczbę zgonów wewnątrzmacicznych po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio

do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazydu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

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

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

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/11/730/001-012

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

22.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.5).

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio, ze względu na zawartość zarówno amlodypiny jak i hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Rasitrio należy przyjmować z lekkim posiłkiem, raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy pić soku grejpfrutowego razem z produktem Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W razie wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.8).

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

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

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, jednak są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatkowym wywiadem w kierunku tych schorzeń.

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uczynnienia układowego tocznia rumieniowatego w związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Niewydolność serca

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

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn

sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), u pacjentów leczonych aliskirenem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące wskazujące na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

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

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Rasitrio oraz zapewnić odpowiednie leczenie i monitorowanie stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Ponadto należy zastosować niezbędne środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych lub stosujący dietę z ograniczeniem soli, z biegunką lub wymiotami) po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasitrio lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów i elektrolitów ustrojowych (w tym powodować hipokaliemię, hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hiperkalcemię i hipomagnezmię). Do objawów ostrzegawczych świadczących o zaburzeniach równowagi płynów i elektrolitów należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia czynności żołądka i jelit takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8). Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, okresowo należy oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

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

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

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem oraz spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezmię (patrz także punkt 4.5).

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.2. i 4.3). Należy zachować ostrożność podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (GFR $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ale $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować przyspieszenie wystąpienia śpiączki wątrobowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje zwiększeniem AUC o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamil w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów we krwi powiązane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi lub pełnoobjawowa dna moczanowa.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

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

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

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

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

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

- Silne inhibitory P-gp

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

Niezalecane stosowanie (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

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

Ostrożność wymagana podczas jednoczesnego stosowania

- Interakcje z P-gp

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

- Umiarkowane inhibitory P-gp

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

erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

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

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid*

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i $C_{\max}$ furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie objawów w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

- *Warfaryna*

Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem

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

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.

- Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z metforminą. Jednoczesne stosowanie aliskirenu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy lub amlodypiny. W rezultacie, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani przyjmowanych jednocześnie leków wymienionych powyżej.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

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

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

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

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Inhibitory CYP3A4*

Podczas równoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów oraz z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże, znaczenie kliniczne tego efektu nie jest pewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu w stopniu większym niż diltiazem. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Jednakże, nie zgłaszano działań niepożądanych, związanych z tymi interakcjami.

- *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszonego stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę razem z induktorami CYP3A4.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie miały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny oraz cyklosporyny.
- Amlodypina nie ma wpływu na parametry laboratoryjne.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

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

Niezalecane

- *Lit*

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

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol*
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
- *Amantadyna*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.
- *Leki przeciwcukrzycowe (podawane doustnie leki przeciwcukrzycowe i insuliny)*
Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).
- *Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym*
Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych poprzez zwolnienie ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej.
- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna zmiana dawkowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.
- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*
Tiazydy mogą nasilać działanie beta-adrenolityków i diazoksydu polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.
- *Cholestyramina i żywice*
Żywice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych.
- *Sole wapnia*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszone wydalanie. W przypadku konieczności zastosowania suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.
- *Pochodne kurary (np. tubokuraryna)*
Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.
- *Produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym*
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
- *Glikozydy naparstnicy*
Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywoływanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).
- *NLPZ*
Stosowanie NLPZ może osłabić działania moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych u niektórych pacjentów.
- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina)*
Działanie amin zwiększających ciśnienie tętnicze krwi może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

Przedłużona ekspozycja na tiazydy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza krwi matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedotlenienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie rozwoju. Ponadto, zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków w przypadku ekspozycji na działanie leku w okresie okołoporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura. Tiazydy pojawiają się w mleku ludzkim i mogą hamować laktację. Mogą spowodować biologiczne działania niepożądane w tym hipokaliemię, hemolizę (defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD)) i nadwrażliwość, co związane jest z właściwościami sulfonamidu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rasitrio na płodność.

Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę, amlodypiny w dawce do 10 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemników mogące mieć niekorzystny wpływ na zapłodnienie

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

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

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

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

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

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

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami

czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęki obwodowe oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

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

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

Hydrochlorotiazyd

Do działań niepożądanych (bez względu na związek z produktem leczniczym) zaobserwowanych w trakcie przyjmowania hydrochlorotiazydu w monoterapii należą:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznana	Niepokój ruchowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje
Zaburzenia oka	
Nieznana	Przemijające zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
Zaburzenia serca	
Nieznana	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki, anoreksja, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianek, utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwice zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych), skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Oslabienie, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia (patrz punkt 4.4), hiperurykemia, cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliskiren

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i

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

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

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

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

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

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

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, w

leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

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

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

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny p=0,17). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonych zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Korzystny wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

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

Elektrofizjologia serca

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

Amlodypina

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

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

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

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

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 81% a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 68%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W

stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza. Około 93% amlodypiny znajdującej się w krwiobiegu u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Liniowość

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h) i jest podobny dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem odnotowywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie dostępności układowej hydrochlorotiazydu w porównaniu z grupą przyjmującą lek na czczo. Działania te są mało istotne i mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu doustnym, ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Kinetykę dystrybucji i wydalania opisano ogólnie za pomocą odpowiedniej funkcji rozpadu (tzw. bi-exponential decay function), z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 6-15 h.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Brak zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu po podaniu wielokrotnym, a po podaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych

pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

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

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

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na wchodzący w jego skład hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

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

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

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodypina

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

Badania na myszach prowadzone przez okres do 2 lat wykazały brak rakotwórczego działania amlodypiny, a badania mutagenności wykazały brak działań związanych z lekiem, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Nie obserwowano wpływu na płodność szczurów leczonych doustnie maleinianem amlodypiny (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem się) w dawkach do 10 mg amlodypiny/kg mc./dobę (co stanowi około 10-krotność maksymalnej dawki 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m² zalecanej u ludzi). Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne lub toksyczny wpływ na zarodek i płód w dawkach przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, jednak amlodypina wydłużała czas trwania ciąży i porodu u szczurów, zmniejszała liczebność miotu i zwiększała liczbę zgonów wewnątrzmacicznych po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio

do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazydu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

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

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

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/11/730/013-024

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

22.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.5).

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio, ze względu na zawartość zarówno amlodypiny jak i hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Rasitrio należy przyjmować z lekkim posiłkiem, raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy pić soku grejpfrutowego razem z produktem Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W razie wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.8).

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

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

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, jednak są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku tych schorzeń.

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uczynnienia układowego tocznia rumieniowatego w związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Niewydolność serca

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

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn

sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), u pacjentów leczonych aliskirenem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące wskazujące na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

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

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Rasitrio oraz zapewnić odpowiednie leczenie i monitorowanie stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Ponadto należy zastosować niezbędne środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych lub stosujący dietę z ograniczeniem soli, z biegunką lub wymiotami) po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasitrio lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów i elektrolitów ustrojowych (w tym powodować hipokaliemię, hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hiperkalcemię i hipomagnezmię). Do objawów ostrzegawczych świadczących o zaburzeniach równowagi płynów i elektrolitów należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia czynności żołądka i jelit takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8). Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, okresowo należy oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

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

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

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem oraz spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezmię (patrz także punkt 4.5).

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.2. i 4.3). Należy zachować ostrożność podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (GFR $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ale $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować przyspieszenie wystąpienia śpiączki wątrobowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje zwiększeniem AUC o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamil w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów we krwi powiązane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi lub pełnoobjawowa dna moczanowa.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

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

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

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

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

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

- Silne inhibitory P-gp

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

Niezalecane stosowanie (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

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

Ostrożność wymagana podczas jednoczesnego stosowania

- Interakcje z P-gp

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

- Umiarkowane inhibitory P-gp

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

erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

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

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid*

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i $C_{\max}$ furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie objawów w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

- *Warfaryna*

Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem

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

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.

- Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z metforminą. Jednoczesne stosowanie aliskirenu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy lub amlodypiny. W rezultacie, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani przyjmowanych jednocześnie leków wymienionych powyżej.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

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

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

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

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Inhibitory CYP3A4*

Podczas równoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów oraz z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże, znaczenie kliniczne tego efektu nie jest pewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu w stopniu większym niż diltiazem. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Jednakże, nie zgłaszano działań niepożądanych, związanych z tymi interakcjami.

- *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszonego stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę razem z induktorami CYP3A4.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie miały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny oraz cyklosporyny.
- Amlodypina nie ma wpływu na parametry laboratoryjne.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

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

Niezalecane

- *Lit*

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

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol*
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
- *Amantadyna*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.
- *Leki przeciwcukrzycowe (podawane doustnie leki przeciwcukrzycowe i insuliny)*
Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).
- *Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym*
Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych poprzez zwolnienie ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej.
- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna zmiana dawkowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*
Tiazydy mogą nasilać działanie beta-adrenolityków i diazoksydu polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.
- *Cholestyramina i żywice*
Żywice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych.
- *Sole wapnia*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszone wydalanie. W przypadku konieczności zastosowania suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.
- *Pochodne kurary (np. tubokuraryna)*
Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.
- *Produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym*
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
- *Glikozydy naparstnicy*
Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywoływanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).
- *NLPZ*
Stosowanie NLPZ może osłabić działania moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych u niektórych pacjentów.
- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina)*
Działanie amin zwiększających ciśnienie tętnicze krwi może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

Przedłużona ekspozycja na tiazydy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza krwi matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedotlenienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie rozwoju. Ponadto, zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków w przypadku ekspozycji na działanie leku w okresie okołoporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura. Tiazydy pojawiają się w mleku ludzkim i mogą hamować laktację. Mogą spowodować biologiczne działania niepożądane w tym hipokaliemię, hemolizę (defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD)) i nadwrażliwość, co związane jest z właściwościami sulfonamidu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rasitrio na płodność.

Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę, amlodypiny w dawce do 10 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemników mogące mieć niekorzystny wpływ na zapłodnienie

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

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

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

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

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

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

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami

czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęki obwodowe oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

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

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

Hydrochlorotiazyd

Do działań niepożądanych (bez względu na związek z produktem leczniczym) zaobserwowanych w trakcie przyjmowania hydrochlorotiazydu w monoterapii należą:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznana	Niepokój ruchowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje
Zaburzenia oka	
Nieznana	Przemijające zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
Zaburzenia serca	
Nieznana	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki, anoreksja, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianek, utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych), skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Oslabienie, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia (patrz punkt 4.4), hiperurykemia, cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliskiren

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i

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

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

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

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

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

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

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, w

leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

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

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny $p=0,17$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Korzystny wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

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

Elektrofizjologia serca

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

Amlodypina

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

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

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

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

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 81% a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 68%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W

stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza. Około 93% amlodypiny znajdującej się w krwiobiegu u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Liniowość

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h) i jest podobny dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem odnotowywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie dostępności układowej hydrochlorotiazydu w porównaniu z grupą przyjmującą lek na czczo. Działania te są mało istotne i mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu doustnym, ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmiennionej. Kinetykę dystrybucji i wydalania opisano ogólnie za pomocą odpowiedniej funkcji rozpadu (tzw. bi-exponential decay function), z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 6-15 h.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Brak zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu po podaniu wielokrotnym, a po podaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych

pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

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

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

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na wchodzący w jego skład hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

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

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

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodypina

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

Badania na myszach prowadzone przez okres do 2 lat wykazały brak rakotwórczego działania amlodypiny, a badania mutagenności wykazały brak działań związanych z lekiem, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Nie obserwowano wpływu na płodność szczurów leczonych doustnie maleinianem amlodypiny (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem się) w dawkach do 10 mg amlodypiny/kg mc./dobę (co stanowi około 10-krotność maksymalnej dawki 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m² zalecanej u ludzi). Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne lub toksyczny wpływ na zarodek i płód w dawkach przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, jednak amlodypina wydłużała czas trwania ciąży i porodu u szczurów, zmniejszała liczebność miotu i zwiększała liczbę zgonów wewnątrzmacicznych po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio

do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazydu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

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

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

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/11/730/025-036

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

22.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.5).

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio, ze względu na zawartość zarówno amlodypiny jak i hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Rasitrio należy przyjmować z lekkim posiłkiem, raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy pić soku grejpfrutowego razem z produktem Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W razie wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.8).

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

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

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, jednak są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku tych schorzeń.

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uczynnienia układowego tocznia rumieniowatego w związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Niewydolność serca

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

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn

sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), u pacjentów leczonych aliskirenem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące wskazujące na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

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

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Rasitrio oraz zapewnić odpowiednie leczenie i monitorowanie stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Ponadto należy zastosować niezbędne środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych lub stosujący dietę z ograniczeniem soli, z biegunką lub wymiotami) po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasitrio lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów i elektrolitów ustrojowych (w tym powodować hipokaliemię, hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hiperkalcemię i hipomagnezmię). Do objawów ostrzegawczych świadczących o zaburzeniach równowagi płynów i elektrolitów należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia czynności żołądka i jelit takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8). Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, okresowo należy oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

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

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

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem oraz spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezmię (patrz także punkt 4.5).

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.2. i 4.3). Należy zachować ostrożność podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (GFR $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ale $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować przyspieszenie wystąpienia śpiączki wątrobowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje zwiększeniem AUC o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamil w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów we krwi powiązane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi lub pełnoobjawowa dna moczanowa.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

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

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

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

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

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

- Silne inhibitory P-gp

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

Niezalecane stosowanie (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

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

Ostrożność wymagana podczas jednoczesnego stosowania

- Interakcje z P-gp

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

- Umiarkowane inhibitory P-gp

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

erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid*

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i C_{max} furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie objawów w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

- *Warfaryna*

Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem

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

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z metforminą. Jednoczesne stosowanie aliskirenu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy lub amlodypiny. W rezultacie, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani przyjmowanych jednocześnie leków wymienionych powyżej.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

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

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

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

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Inhibitory CYP3A4*

Podczas równoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów oraz z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże, znaczenie kliniczne tego efektu nie jest pewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu w stopniu większym niż diltiazem. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Jednakże, nie zgłaszano działań niepożądanych, związanych z tymi interakcjami.

- *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszonego stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę razem z induktorami CYP3A4.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie miały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny oraz cyklosporyny.
- Amlodypina nie ma wpływu na parametry laboratoryjne.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

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

Niezalecane

- *Lit*

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

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol*
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
- *Amantadyna*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.
- *Leki przeciwcukrzycowe (podawane doustnie leki przeciwcukrzycowe i insuliny)*
Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).
- *Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym*
Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych poprzez zwolnienie ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej.
- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna zmiana dawkowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*
Tiazydy mogą nasilać działanie beta-adrenolityków i diazoksydu polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.
- *Cholestyramina i żywice*
Żywice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych.
- *Sole wapnia*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszone wydalanie. W przypadku konieczności zastosowania suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.
- *Pochodne kurary (np. tubokuraryna)*
Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.
- *Produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym*
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
- *Glikozydy naparstnicy*
Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywoływanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).
- *NLPZ*
Stosowanie NLPZ może osłabić działania moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych u niektórych pacjentów.
- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina)*
Działanie amin zwiększających ciśnienie tętnicze krwi może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

Przedłużona ekspozycja na tiazydy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza krwi matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedotlenienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie rozwoju. Ponadto, zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków w przypadku ekspozycji na działanie leku w okresie okołoporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura. Tiazydy pojawiają się w mleku ludzkim i mogą hamować laktację. Mogą spowodować biologiczne działania niepożądane w tym hipokaliemię, hemolizę (defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD)) i nadwrażliwość, co związane jest z właściwościami sulfonamidu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rasitrio na płodność.

Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę, amlodypiny w dawce do 10 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemników mogące mieć niekorzystny wpływ na zapłodnienie

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

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

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

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

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

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

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami

czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęki obwodowe oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

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

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

Hydrochlorotiazyd

Do działań niepożądanych (bez względu na związek z produktem leczniczym) zaobserwowanych w trakcie przyjmowania hydrochlorotiazydu w monoterapii należą:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznana	Niepokój ruchowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje
Zaburzenia oka	
Nieznana	Przemijające zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
Zaburzenia serca	
Nieznana	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki, anoreksja, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianek, utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych), skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Oslabienie, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia (patrz punkt 4.4), hiperurykemia, cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliskiren

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i

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

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

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

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

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

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

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, w

leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

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

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny $p=0,17$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Korzystny wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

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

Elektrofizjologia serca

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

Amlodypina

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

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skobarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

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

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

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 81% a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 68%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W

stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza. Około 93% amlodypiny znajdującej się w krwiobiegu u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Liniowość

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h) i jest podobny dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem odnotowywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie dostępności układowej hydrochlorotiazydu w porównaniu z grupą przyjmującą lek na czczo. Działania te są mało istotne i mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu doustnym, ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Kinetykę dystrybucji i wydalania opisano ogólnie za pomocą odpowiedniej funkcji rozpadu (tzw. bi-exponential decay function), z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 6-15 h.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Brak zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu po podaniu wielokrotnym, a po podaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych

pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

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

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

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na wchodzący w jego skład hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

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

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

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodypina

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

Badania na myszach prowadzone przez okres do 2 lat wykazały brak rakotwórczego działania amlodypiny, a badania mutagenności wykazały brak działań związanych z lekiem, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Nie obserwowano wpływu na płodność szczurów leczonych doustnie maleinianem amlodypiny (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem się) w dawkach do 10 mg amlodypiny/kg mc./dobę (co stanowi około 10-krotność maksymalnej dawki 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m² zalecanej u ludzi). Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne lub toksyczny wpływ na zarodek i płód w dawkach przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, jednak amlodypina wydłużała czas trwania ciąży i porodu u szczurów, zmniejszała liczebność miotu i zwiększała liczbę zgonów wewnątrzmacicznych po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio

do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazydu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

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

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

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/11/730/037-048

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

22.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

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

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasitrio to 1 tabletka na dobę. Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie stosowania produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.5).

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu od łagodnego do umiarkowanego należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy Rasitrio, ze względu na zawartość zarówno amlodypiny jak i hydrochlorotiazydu (patrz punkt 4.3 i 4.4).

U pacjentów z zaburzeniami wątroby występuje zmniejszony klirens amlodypiny, co skutkuje zwiększeniem pola pod krzywą (AUC) o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając niewielką ilością wody. Rasitrio należy przyjmować z lekkim posiłkiem, raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Nie należy pić soku grejpfrutowego razem z produktem Rasitrio (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

W razie wystąpienia ciężkiej i uporczywej biegunki, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasitrio (patrz punkt 4.8).

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

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

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez takiego wywiadu mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd, jednak są one bardziej prawdopodobne u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku tych schorzeń.

Zgłaszano przypadki nasilenia lub uczynnienia układowego tocznia rumieniowatego w związku ze stosowaniem diuretyków tiazydowych.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

U osób podatnych, szczególnie jeśli stosowały łącznie produkty lecznicze wpływające na ten układ, zgłaszano niedociśnienie, omdlenie, udar, hiperkaliemię oraz zmiany w czynności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek) (patrz punkt 5.1). Z tego względu nie zaleca się stosowania podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron w efekcie połączenia aliskirenu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB).

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 65 lat i powyżej

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

Pacjenci w podeszłym wieku, 75 lat i powyżej

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

Niewydolność serca

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

Brak dostępnych danych dla produktu Rasitrio, dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn

sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Obrzęk naczynioruchowy

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), u pacjentów leczonych aliskirenem zgłaszano obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące wskazujące na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

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

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

Jeśli wystąpi obrzęk naczynioruchowy, należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Rasitrio oraz zapewnić odpowiednie leczenie i monitorowanie stanu pacjenta, aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. W przypadku zajęcia języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Ponadto należy zastosować niezbędne środki zapewniające drożność dróg oddechowych.

Pacjenci z niedoborem sodu i (lub) odwodnieni

U pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej i (lub) ze znacznym niedoborem sodu (np. pacjenci otrzymujący duże dawki leków moczopędnych lub stosujący dietę z ograniczeniem soli, z biegunką lub wymiotami) po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasitrio może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Stan ten należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasitrio lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską.

Zaburzenia równowagi elektrolitowej

Tiazydy, w tym hydrochlorotiazyd, mogą zaburzać równowagę płynów i elektrolitów ustrojowych (w tym powodować hipokaliemię, hiponatremię, alkalozę hipochloremiczną, hiperkalcemię i hipomagnezmię). Do objawów ostrzegawczych świadczących o zaburzeniach równowagi płynów i elektrolitów należą: suchość w jamie ustnej, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój ruchowy, bóle lub skurcze mięśni, zmęczenie mięśni, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, skąpomocz, tachykardia, zaburzenia czynności żołądka i jelit takie jak nudności lub wymioty (patrz punkt 4.8). Podobnie jak u wszystkich pacjentów otrzymujących leki moczopędne, okresowo należy oznaczać stężenia elektrolitów w surowicy krwi.

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

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

Tiazydy mogą zmniejszyć wydalanie wapnia z moczem oraz spowodować sporadyczne i nieznaczne zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi przy braku stwierdzonych zaburzeń w metabolizmie wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być oznaką ukrytej nadczynności przytarczyc. Przed przystąpieniem do badań sprawdzających czynność przytarczyc należy przerwać stosowanie tiazydów.

Wykazano, że tiazydy zwiększają wydalanie z moczem magnezu, co może spowodować hipomagnezmię (patrz także punkt 4.5).

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

Zaburzenia czynności nerek i stan po przeszczepie nerki

Podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek zaleca się okresową kontrolę stężenia potasu, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Brak dostępnych danych pochodzących od pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dodatnim wywiadem w kierunku dializoterapii, zespołu nerczycowego lub nadciśnienia naczynio-nerkowego. Produkt leczniczy Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów z nadciśnieniem i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.2. i 4.3). Należy zachować ostrożność podając Rasitrio pacjentom z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (GFR $>30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ale $<90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, produkt Rasitrio jest przeciwwskazany u pacjentów nadwrażliwych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3). Należy zachować ostrożność stosując Rasitrio u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując tiazydy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w równowadze płynów i elektrolitów mogą spowodować przyspieszenie wystąpienia śpiączki wątrobowej.

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co skutkuje zwiększeniem AUC o około 40-60% (patrz punkt 5.2).

Umiarkowane inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg z ketokonazolem w dawce 200 mg lub werapamil w dawce 240 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z umiarkowanymi inhibitorami P-gp, takimi jak ketokonazol lub werapamil (patrz punkt 4.5).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa

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

Zaburzenia metaboliczne i endokrynologiczne

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmieniać tolerancję glukozy. U pacjentów chorych na cukrzycę, w czasie stosowania produktu Rasitrio może być konieczne dostosowanie dawkowania insuliny oraz doustnych leków przeciwcukrzycowych. Podczas leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może ujawnić się utajona cukrzyca. Równoczesne stosowanie produktu Rasitrio z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą (patrz punkt 4.3).

Zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów we krwi powiązane z leczeniem tiazydowymi lekami moczopędnymi. U niektórych pacjentów przyjmujących tiazydowe leki moczopędne może wystąpić nadmierne stężenie kwasu moczowego we krwi lub pełnoobjawowa dna moczanowa.

Zwężenie tętnicy nerkowej

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji produktu Rasitrio

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

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

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

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- Inhibitory konwertazy angiotensyny i antagoniści receptora angiotensynowego

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

- Silne inhibitory P-gp

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

Niezalecane stosowanie (patrz punkt 4.2)

- Sok grejpfrutowy

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

Ostrożność wymagana podczas jednoczesnego stosowania

- Interakcje z P-gp

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

- Umiarkowane inhibitory P-gp

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

erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

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

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne produkty lecznicze działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid*

Gdy aliskiren podawano jednocześnie z furosemidem, wartości AUC i $C_{\max}$ furosemidu zmniejszyły się odpowiednio o 28% i 49%. Dlatego, aby uniknąć potencjalnego zmniejszenia korzyści z leczenia z powodu gromadzenia płynów, zaleca się monitorowanie objawów w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu.

- *Warfaryna*

Wpływ aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny nie był oceniany.

Interakcje z pokarmem

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

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, celekoksyb, fenofibrat, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji z metforminą. Jednoczesne stosowanie aliskirenu nie ma znaczącego wpływu na farmakokinetykę metforminy lub amlodypiny. W rezultacie, nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani przyjmowanych jednocześnie leków wymienionych powyżej.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

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

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

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

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Inhibitory CYP3A4*

Podczas równoczesnego stosowania z inhibitorem CYP3A4 erytromycyną u młodych pacjentów oraz z diltiazemem u pacjentów w podeszłym wieku, stężenie amlodypiny w osoczu zwiększyło się odpowiednio o 22% i 50%. Jednakże, znaczenie kliniczne tego efektu nie jest pewne. Nie można wykluczyć możliwości, że silne inhibitory CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, rytonawir) zwiększają stężenie amlodypiny w osoczu w stopniu większym niż diltiazem. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę z inhibitorami CYP3A4. Jednakże, nie zgłaszano działań niepożądanych, związanych z tymi interakcjami.

- *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Równoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszonego stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę razem z induktorami CYP3A4.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji sok grejpfrutowy, cymetydyna, glin/magnez (leki zobojętniające kwas solny) i sildenafil nie miały wpływu na farmakokinetykę amlodypiny.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, etanolu (alkoholu), warfaryny oraz cyklosporyny.
- Amlodypina nie ma wpływu na parametry laboratoryjne.

Informacje o interakcjach hydrochlorotiazydu

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

Niezalecane

- *Lit*

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

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

- *Alkohol*
Może wystąpić nasilenie niedociśnienia ortostatycznego.
- *Amantadyna*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko zdarzeń niepożądanych powodowanych przez amantadynę.
- *Leki przeciwcukrzycowe (podawane doustnie leki przeciwcukrzycowe i insuliny)*
Może być konieczna zmiana dawkowania leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.4).
- *Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym*
Produkty lecznicze o działaniu antycholinergicznym (np. atropina, biperyden) mogą zwiększać dostępność biologiczną tiazydowych leków moczopędnych poprzez zwolnienie ruchów perystaltycznych przewodu pokarmowego i opóźnienie opróżniania żołądka z treści pokarmowej.
- *Produktu lecznicze stosowane w leczeniu dny moczanowej*
Ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększać stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi, może być konieczna zmiana dawkowania produktów leczniczych stosowanych w leczeniu dny moczowej. Może być konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpyrazonu. Leczenie skojarzone z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
- *Leki beta-adrenolityczne i diazoksyd*
Tiazydy mogą nasilać działanie beta-adrenolityków i diazoksydu polegające na zwiększeniu stężenia glukozy.
- *Cholestyramina i żywice*
Żywice jonowymienne zaburzają wchłanianie tiazydowych leków moczopędnych.
- *Sole wapnia*
Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć stężenia wapnia w surowicy krwi ze względu na zmniejszone wydalanie. W przypadku konieczności zastosowania suplementów wapnia lub leków oszczędzających wapń (np. leczenie witaminą D), należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi oraz odpowiednio dostosować dawkowanie wapnia.
- *Pochodne kurary (np. tubokuraryna)*
Hydrochlorotiazyd może nasilać działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe.
- *Produkty lecznicze o działaniu cytotoksycznym*
Tiazydy mogą zmniejszać wydalanie przez nerki leków cytotoksycznych (np. cyklofosfamidu, metotreksatu) oraz nasilać ich działanie supresyjne na szpik kostny.
- *Glikozydy naparstnicy*
Hipokaliemia lub hipomagnezemia wywoływane przez tiazydowe leki moczopędne mogą sprzyjać zaburzeniom rytmu serca wywołwanym przez glikozydy naparstnicy (patrz punkt 4.4).
- *NLPZ*
Stosowanie NLPZ może osłabić działania moczopędne, natriuretyczne i przeciwnadciśnieniowe tiazydowych leków moczopędnych u niektórych pacjentów.
- *Aminy zwiększające ciśnienie tętnicze krwi (np. noradrenalina)*
Działanie amin zwiększających ciśnienie tętnicze krwi może być zmniejszone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

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

Ciąża

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

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

Przedłużona ekspozycja na tiazydy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza krwi matki oraz przepływ krwi przez macicę i łożysko, co może spowodować niedotlenienie płodowo-łożyskowe oraz zahamowanie rozwoju. Ponadto, zgłaszano rzadkie przypadki wystąpienia hipoglikemii i trombocytopenii u noworodków w przypadku ekspozycji na działanie leku w okresie okołoporodowym.

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

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

Karmienie piersią

Produkt Rasitrio jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3). Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka kobiecego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura. Tiazydy pojawiają się w mleku ludzkim i mogą hamować laktację. Mogą spowodować biologiczne działania niepożądane w tym hipokaliemię, hemolizę (defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu (G6PD)) i nadwrażliwość, co związane jest z właściwościami sulfonamidu.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rasitrio na płodność.

Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę, amlodypiny w dawce do 10 mg/kg mc./dobę oraz hydrochlorotiazydu w dawce do 4 mg/kg/mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano odwracalne zmiany biochemiczne w obrębie głowy plemników mogące mieć niekorzystny wpływ na zapłodnienie

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasitrio sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasitrio są niedociśnienie tętnicze i zawroty głowy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

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

Informacje dotyczące produktu leczniczego Rasitrio

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

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

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

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

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

Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek
Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

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

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

Reakcje nadwrażliwości zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

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

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

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków. Stosowanie aliskirenu w skojarzeniu z antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami

czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) i nie jest zalecane u innych pacjentów (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4). Zgłaszano również obrzęki obwodowe oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

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

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

Hydrochlorotiazyd

Do działań niepożądanych (bez względu na związek z produktem leczniczym) zaobserwowanych w trakcie przyjmowania hydrochlorotiazydu w monoterapii należą:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Nieznana	Niedokrwistość aplastyczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego, neutropenia/agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, leukopenia, trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne	
Nieznana	Depresja, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	
Nieznana	Niepokój ruchowy, uczucie pustki w głowie, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje
Zaburzenia oka	
Nieznana	Przemijające zaburzenia widzenia, widzenie na żółto
Zaburzenia serca	
Nieznana	Arytmia serca
Zaburzenia naczyniowe	
Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Nieznana	Zespół zaburzeń oddechowych (w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nieznana	Zapalenie trzustki, anoreksja, biegunka, zaparcie, podrażnienie żołądka, zapalenie ślinianek, utrata apetytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Nieznana	Żółtaczka (wewnątrzwątrobowa żółtaczka cholestatyczna)
Zaburzenie skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana	Reakcje anafilaktyczne, toksyczna nekroliza naskórka, martwicze zapalenie naczyń (zapalenie naczyń, zapalenie naczyń skórnych), skórne odczyny toczniopodobne, uaktywnienie skórnej postaci tocznia rumieniowatego, nadwrażliwość na światło, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Nieznana	Oslabienie, skurcz mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek, zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Nieznana	Gorączka
Badania diagnostyczne	
Nieznana	Zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia (patrz punkt 4.4), hiperurykemia, cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężeń cholesterolu i triglicerydów

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

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

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

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

Leczenie

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

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

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

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

złożonych zawierających dwie substancje czynne.

Połączenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazydu

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

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

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

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

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

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

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

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

Aliskiren

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

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

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i

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

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

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

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

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

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

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z niedokrwinną dysfunkcją lewej komory, w

leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości końcowo-skurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

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

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

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Wstępne wyniki badania wskazywały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,09 dla placebo (przedział ufności 95%: 0,97; 1,22, dwustronny p=0,17). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo w odniesieniu do powikłań ze strony nerek (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkalemii (36,9% w porównaniu z 27,1%), niedociśnienia (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Zwiększona częstość występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem była większa u pacjentów z niewydolnością nerek.

Korzystny wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz powikłania narządowe nadciśnienia nie jest obecnie znany.

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

Elektrofizjologia serca

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

Amlodypina

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

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

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

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

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

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

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

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

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

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

Stosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

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

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

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

Hydrochlorotiazyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Skojarzenie aliskirenu/amlodypiny/hydrochlorotiazynu

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

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

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. Posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 81% a pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 68%. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W

stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Amlodypina

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza. Około 93% amlodypiny znajdującej się w krwiobiegu u pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Liniowość

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

Hydrochlorotiazyd

Wchłanianie

Proces wchłaniania hydrochlorotiazydu po podaniu doustnym przebiega szybko (t_{max} ok. 2 h) i jest podobny dla leku podanego w postaci zawiesiny i tabletek. Całkowita biodostępność hydrochlorotiazydu wynosi 60-80% po podaniu doustnym.

W przypadku podania hydrochlorotiazydu z pokarmem odnotowywano zarówno zwiększenie jak i zmniejszenie dostępności układowej hydrochlorotiazydu w porównaniu z grupą przyjmującą lek na czczo. Działania te są mało istotne i mają niewielkie znaczenie kliniczne.

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

Po podaniu doustnym, ponad 95% wchłoniętej dawki jest wydalone z moczem w postaci niezmienionej. Kinetykę dystrybucji i wydalania opisano ogólnie za pomocą odpowiedniej funkcji rozpadu (tzw. bi-exponential decay function), z okresem półtrwania w fazie końcowej wynoszącym 6-15 h.

Liniowość

Zwiększenie średniej wartości AUC jest liniowe i zależne od dawki w zakresie dawek terapeutycznych. Brak zmian w kinetyce hydrochlorotiazydu po podaniu wielokrotnym, a po podaniu raz na dobę kumulacja jest minimalna.

Szczególne populacje pacjentów

Rasitrio jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym podawanym raz na dobę u dorosłych

pacjentów, niezależnie od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i grupy etnicznej.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu, stosowanie produktu leczniczego Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkt 4.3).

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

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

Zgodnie z oczekiwaniami, czynność nerek ma znaczący wpływ na właściwości farmakokinetyczne hydrochlorotiazydu, który jest usuwany prawie wyłącznie przez nerki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie produktu Rasitrio jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ze względu na wchodzący w jego skład hydrochlorotiazyd (patrz punkt 4.3).

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

U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Brak szczegółowych danych dotyczących działania hydrochlorotiazydu u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie badano farmakokinetyki produktu leczniczego Rasitrio.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren/hydrochlorotiazyd i aliskiren/amlodypina

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

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

Aliskiren

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

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

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

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

Amlodypina

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

Badania na myszach prowadzone przez okres do 2 lat wykazały brak rakotwórczego działania amlodypiny, a badania mutagenności wykazały brak działań związanych z lekiem, zarówno na poziomie genów, jak i chromosomów.

Nie obserwowano wpływu na płodność szczurów leczonych doustnie maleinianem amlodypiny (samce przez 64 dni, a samice przez 14 dni przed parzeniem się) w dawkach do 10 mg amlodypiny/kg mc./dobę (co stanowi około 10-krotność maksymalnej dawki 10 mg/dobę w przeliczeniu na mg/m² zalecanej u ludzi). Nie stwierdzono dowodów na działanie teratogenne lub toksyczny wpływ na zarodek i płód w dawkach przekraczających maksymalną dawkę zalecaną u ludzi, jednak amlodypina wydłużała czas trwania ciąży i porodu u szczurów, zmniejszała liczebność miotu i zwiększała liczbę zgonów wewnątrzmacicznych po podaniu dawki 10 mg/kg mc./dobę (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Hydrochlorotiazyd

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

Hydrochlorotiazyd nie wpływał niekorzystnie na płodność myszy i szczurów obu płci w badaniach, w których gatunki te były narażone na działanie leku podawanego z pokarmem w dawkach odpowiednio

do 100 i 4 mg/kg mc./dobę przed parzeniem się i przez cały okres ciąży. Dawki hydrochlorotiazydu podane myszom i szczurom są odpowiednio 19 i 1,5 razy większe od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała. (w obliczeniach założono doustną dawkę 25 mg/dobę u pacjenta o masie ciała 60 kg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

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

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

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

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

EU/1/11/730/049-060

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

22.11.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

• **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

• **ZOBOWIĄZANIE DO WYKONANIA CZYNNOŚCI PO WPROWADZENIU DO OBROTU**

Podmiot odpowiedzialny wykona, w określonych ramach czasowych, następujące czynności:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny przedstawi ostateczne wyniki oraz raport z badania	31 lipca 2012

dotyczący fazy aktywnego leczenia w badaniu ALTITUDE, gdy staną się dostępne.	
Podmiot odpowiedzialny przedstawi uaktualniony plan zarządzania ryzykiem (RMP), który w odpowiedni sposób opisuje wszystkie kwestie związane z bezpieczeństwem stosowania, nadzorem nad bezpieczeństwem stosowania oraz działania mające na celu zidentyfikowanie, określenie, zapobieganie i minimalizowanie ryzyka.	W ciągu miesiąca od Decyzji Komisji

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/001	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/005	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

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

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/012

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/008

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/012	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA
PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze
dawki)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/013	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/017	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/024	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/024	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA
PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze
dawki)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/025	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/029	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/036	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/036	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/037	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/041	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/048	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/048	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/049	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/730/053	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - BEZ BLUE BOX**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.
Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletki.

Nie należy sprzedawać osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/060	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO ZAWIERAJĄCEGO 98
(2 opakowania, z których każde zawiera 49 tabletek powlekanych) - Z BLUE BOX**

1. 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletki zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49x1) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/730/060	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (KALENDARZOWE) (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RASITRIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RASITRIO

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Rasitrio. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest wciąż zbyt małe pomimo leczenia mającego na celu jego zwiększenie.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest wciąż zbyt duże pomimo leczenia mającego na celu jego zmniejszenie.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rasitrio

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt

- Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy.
- jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu, sodu lub magnezu we krwi lub jeśli u pacjenta występuje duże stężenie wapnia we krwi, lub jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalanie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry).
- itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid, lek należący do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, który jest stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.

- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- leki zawierające lit używane w leczeniu niektórych typów zaburzeń psychicznych.
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej.
- witaminę D w dawkach leczniczych.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl
 - lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe lub insuliny).
- steroidy.
- leki stosowane w leczeniu raka.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przełyku (np. karbenoksolon).
- pochodne kurary (leki zwiadcujące mięśnie stosowane podczas operacji).
- amantadyna (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona i grypy).
- leki przeciwocholinergiczne (leki stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- cholestyramina i kolestypol, żywice stosowane głównie w leczeniu dużych stężeń lipidów we krwi.

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Stosowanie leku Rasitrio z jedzeniem, piciem i alkoholem

Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży.** Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.** Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rasitrio.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RASITRIO

Lek Rasitrio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletkę na dobę. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym. Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Rasitrio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Rasitrio.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego,

które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio.

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

U pacjentów przyjmujących sam aliskiren zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- biegunka.
- wysokie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)

- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- stan splątania.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatków lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

- zażółcenie oczu lub skóry (cholestaza lub żółtaczką)
- nieregularne bicie serca (arytmia)
- samoistne krwawienie i (lub) powstawanie siniaków, niekiedy podskórnym, co jest oznaką małej liczby płytek krwi (małopłytkowość, niekiedy z plamicą)
- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach i śluzówkach jamy ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka (toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)
- wysypka na twarzy, ból stawów, zaburzenia mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenia ust w wyniku infekcji (leukopenia)
- gorączka, ból gardła, częstsze występowanie zakażeń (agranulocytoza)
- osłabienie, powstawanie siniaków i częste zakażenia (depresja szpiku kostnego/pancytopenia/niedokrwistość aplastyczna)
- bladeść skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy (reakcja nadwrażliwości)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zaburzenia oddechowe w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
- znaczne zmniejszenie wydalania moczu (możliwe objawy zaburzeń nerek lub niewydolności nerek)
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- osłabienie widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem ocznym (możliwe objawy ostrej jaskry zamkniętego kąta)
- swędząca wysypka i inne postaci wysypki (pokrzywka i inne postaci wysypki)
- zmniejszony apetyt
- brak apetytu
- zapalenie ślinianki
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia i (lub) uczucie pustki w głowie, które może nasilać się pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających (niedociśnienie ortostatyczne)
- niezdolność uzyskania lub utrzymania erekcji
- zawroty głowy
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne (fotowrażliwość)
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcia
- luźne stolce (biegunka)
- ból głowy, zaburzenia snu, niepokój, depresja, drętwienie lub mrowienie (parestezje)
- zaburzenia widzenia
- osłabienie
- gorączka
- skurcze mięśni
- zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi
- cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RASITRIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Rasitrio po upływie terminu ważności „EXP” zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią i światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokrystaliczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane to fioletowo-białe, owalne tabletki z oznakowaniem „YIY” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

United Kingdom

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RASITRIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RASITRIO

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Rasitrio. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest wciąż zbyt małe pomimo leczenia mającego na celu jego zwiększenie.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest wciąż zbyt duże pomimo leczenia mającego na celu jego zmniejszenie.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rasitrio

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt

- Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
 - jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
 - jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
 - jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
 - jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
 - jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
 - jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy.
 - jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu, sodu lub magnezu we krwi lub jeśli u pacjenta występuje duże stężenie wapnia we krwi, lub jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalanie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid, lek należący do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, który jest stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.

- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- leki zawierające lit używane w leczeniu niektórych typów zaburzeń psychicznych.
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej.
- witaminę D w dawkach leczniczych.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl
 - lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe lub insuliny).
- steroidy.
- leki stosowane w leczeniu raka.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przełyku (np. karbenoksolon).
- pochodne kurary (leki zwiotczające mięśnie stosowane podczas operacji).
- amantadyna (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona i grypy).
- leki przeciwocholinergiczne (leki stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- cholestyramina i kolestypol, żywice stosowane głównie w leczeniu dużych stężeń lipidów we krwi.

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Stosowanie leku Rasitrio z jedzeniem, piciem i alkoholem

Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży.** Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.** Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rasitrio.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RASITRIO

Lek Rasitrio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletkę na dobę. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym. Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Rasitrio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Rasitrio.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego,

które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio.

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

U pacjentów przyjmujących sam aliskiren zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- biegunka.
- wysokie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)

- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- stan splątania.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatków lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

- zażółcenie oczu lub skóry (cholestaza lub żółtaczką)
- nieregularne bicie serca (arytmia)
- samoistne krwawienie i (lub) powstawanie siniaków, niekiedy podskórnym, co jest oznaką małej liczby płytek krwi (małopłytkowość, niekiedy z plamicą)
- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach i śluzówkach jamy ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka (toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)
- wysypka na twarzy, ból stawów, zaburzenia mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenia ust w wyniku infekcji (leukopenia)
- gorączka, ból gardła, częstsze występowanie zakażeń (agranulocytoza)
- osłabienie, powstawanie siniaków i częste zakażenia (depresja szpiku kostnego/pancytopenia/niedokrwistość aplastyczna)
- błądliwość skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy (reakcja nadwrażliwości)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zaburzenia oddechowe w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
- znaczne zmniejszenie wydalania moczu (możliwe objawy zaburzeń nerek lub niewydolności nerek)
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- osłabienie widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem ocznym (możliwe objawy ostrej jaskry zamkniętego kąta)
- swędząca wysypka i inne postaci wysypki (pokrzywka i inne postaci wysypki)
- zmniejszony apetyt
- brak apetytu
- zapalenie ślinianki
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia i (lub) uczucie pustki w głowie, które może nasilać się pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających (niedociśnienie ortostatyczne)
- niezdolność uzyskania lub utrzymania erekcji
- zawroty głowy
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne (fotowrażliwość)
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcia
- luźne stolce (biegunka)
- ból głowy, zaburzenia snu, niepokój, depresja, drętwienie lub mrowienie (parestezje)
- zaburzenia widzenia
- osłabienie
- gorączka
- skurcze mięśni
- zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi
- cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RASITRIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Rasitrio po upływie terminu ważności „EXP” zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg tabletki powlekane to jasnoróżowe, owalne tabletki z oznakowaniem „LIL” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

United Kingdom

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RASITRIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RASITRIO

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Rasitrio. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest wciąż zbyt małe pomimo leczenia mającego na celu jego zwiększenie.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest wciąż zbyt duże pomimo leczenia mającego na celu jego zmniejszenie.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rasitrio

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt

- Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy.
- jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu, sodu lub magnezu we krwi lub jeśli u pacjenta występuje duże stężenie wapnia we krwi, lub jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalanie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid, lek należący do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, który jest stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.

- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- leki zawierające lit używane w leczeniu niektórych typów zaburzeń psychicznych.
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej.
- witaminę D w dawkach leczniczych.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl
 - lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe lub insuliny).
- steroidy.
- leki stosowane w leczeniu raka.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przełyku (np. karbenoksolon).
- pochodne kurary (leki zwiotczające mięśnie stosowane podczas operacji).
- amantadyna (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona i grypy).
- leki przeciwocholinergiczne (leki stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- cholestyramina i kolestypol, żywice stosowane głównie w leczeniu dużych stężeń lipidów we krwi.

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Stosowanie leku Rasitrio z jedzeniem, piciem i alkoholem

Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży.** Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.** Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rasitrio.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RASITRIO

Lek Rasitrio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletkę na dobę. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym. Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Rasitrio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Rasitrio.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego,

które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio.

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

U pacjentów przyjmujących sam aliskiren zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- biegunka.
- wysokie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)

- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- stan splątania.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatków lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

- zażółcenie oczu lub skóry (cholestaza lub żółtaczką)
- nieregularne bicie serca (arytmia)
- samoistne krwawienie i (lub) powstawanie siniaków, niekiedy podskórnym, co jest oznaką małej liczby płytek krwi (małopłytkowość, niekiedy z plamicą)
- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach i śluzówkach jamy ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka (toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)
- wysypka na twarzy, ból stawów, zaburzenia mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenia ust w wyniku infekcji (leukopenia)
- gorączka, ból gardła, częstsze występowanie zakażeń (agranulocytoza)
- osłabienie, powstawanie siniaków i częste zakażenia (depresja szpiku kostnego/pancytopenia/niedokrwistość aplastyczna)
- bladeść skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy (reakcja nadwrażliwości)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zaburzenia oddechowe w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
- znaczne zmniejszenie wydalania moczu (możliwe objawy zaburzeń nerek lub niewydolności nerek)
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- osłabienie widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem ocznym (możliwe objawy ostrej jaskry zamkniętego kąta)
- swędząca wysypka i inne postaci wysypki (pokrzywka i inne postaci wysypki)
- zmniejszony apetyt
- brak apetytu
- zapalenie ślinianki
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia i (lub) uczucie pustki w głowie, które może nasilać się pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających (niedociśnienie ortostatyczne)
- niezdolność uzyskania lub utrzymania erekcji
- zawroty głowy
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne (fotowrażliwość)
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcia
- luźne stolce (biegunka)
- ból głowy, zaburzenia snu, niepokój, depresja, drętwienie lub mrowienie (parestezje)
- zaburzenia widzenia
- osłabienie
- gorączka
- skurcze mięśni
- zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi
- cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RASITRIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Rasitrio po upływie terminu ważności „EXP” zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg tabletki powlekane to owalne tabletki w bladym odcieniu koloru pomarańczowo-brązowego, z oznakowaniem „OIO” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego

przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

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

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.

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 2298 3217

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

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: +371 67 887 070

Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RASITRIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RASITRIO

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Rasitrio. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanym przyczynie.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest wciąż zbyt małe pomimo leczenia mającego na celu jego zwiększenie.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest wciąż zbyt duże pomimo leczenia mającego na celu jego zmniejszenie.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rasitrio

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt

- Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy.
- jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu, sodu lub magnezu we krwi lub jeśli u pacjenta występuje duże stężenie wapnia we krwi, lub jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalanie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry).
- itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid, lek należący do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, który jest stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.

- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- leki zawierające lit używane w leczeniu niektórych typów zaburzeń psychicznych.
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej.
- witaminę D w dawkach leczniczych.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl
 - lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe lub insuliny).
- steroidy.
- leki stosowane w leczeniu raka.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przełyku (np. karbenoksolon).
- pochodne kurary (leki zwiotczające mięśnie stosowane podczas operacji).
- amantadyna (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona i grypy).
- leki przeciwocholinergiczne (leki stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- cholestyramina i kolestypol, żywice stosowane głównie w leczeniu dużych stężeń lipidów we krwi.

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Stosowanie leku Rasitrio z jedzeniem, piciem i alkoholem

Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży.** Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.** Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rasitrio.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RASITRIO

Lek Rasitrio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletkę na dobę. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym. Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Rasitrio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Rasitrio.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego,

które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio.

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

U pacjentów przyjmujących sam aliskiren zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- biegunka.
- wysokie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)

- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- stan splątania.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatków lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

- zażółcenie oczu lub skóry (cholestaza lub żółtaczką)
- nieregularne bicie serca (arytmia)
- samoistne krwawienie i (lub) powstawanie siniaków, niekiedy podskórnym, co jest oznaką małej liczby płytek krwi (małopłytkowość, niekiedy z plamicą)
- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach i śluzówkach jamy ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka (toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)
- wysypka na twarzy, ból stawów, zaburzenia mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenia ust w wyniku infekcji (leukopenia)
- gorączka, ból gardła, częstsze występowanie zakażeń (agranulocytoza)
- osłabienie, powstawanie siniaków i częste zakażenia (depresja szpiku kostnego/pancytopenia/niedokrwistość aplastyczna)
- bladeść skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy (reakcja nadwrażliwości)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zaburzenia oddechowe w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
- znaczne zmniejszenie wydalania moczu (możliwe objawy zaburzeń nerek lub niewydolności nerek)
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- osłabienie widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem ocznym (możliwe objawy ostrej jaskry zamkniętego kąta)
- swędząca wysypka i inne postaci wysypki (pokrzywka i inne postaci wysypki)
- zmniejszony apetyt
- brak apetytu
- zapalenie ślinianki
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia i (lub) uczucie pustki w głowie, które może nasilać się pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających (niedociśnienie ortostatyczne)
- niezdolność uzyskania lub utrzymania erekcji
- zawroty głowy
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne (fotowrażliwość)
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcia
- luźne stolce (biegunka)
- ból głowy, zaburzenia snu, niepokój, depresja, drętwienie lub mrowienie (parestezje)
- zaburzenia widzenia
- osłabienie
- gorączka
- skurcze mięśni
- zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi
- cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RASITRIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Rasitrio po upływie terminu ważności „EXP” zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 12,5 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Jak wygląda Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg tabletki powlekane to jasnoczerwone, owalne tabletki z oznakowaniem „UIU” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

United Kingdom

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina/hydrochlorotiazyd

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Rasitrio i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasitrio
3. Jak stosować lek Rasitrio
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasitrio
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK RASITRIO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Co to jest lek Rasitrio

Lek Rasitrio zawiera trzy substancje czynne: aliskiren, amlodypinę i hydrochlorotiazyd. Wszystkie te substancje pomagają w kontrolowaniu wysokiego ciśnienia tętniczego (nadciśnienia).

- Aliskiren jest substancją należącą do grupy leków nazywanych inhibitorami reniny. Zmniejszają one ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego.
- Hydrochlorotiazyd należy do grupy leków zwanych tiazydowymi lekami moczopędnymi. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie moczu, co również obniża ciśnienie tętnicze krwi.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasitrio

Rasitrio jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, których ciśnienie tętnicze krwi jest już kontrolowane za pomocą aliskirenu, amlodypiny i hydrochlorotiazydu przyjmowanych równocześnie w postaci osobnych leków. W ten oto sposób pacjenci mogą odnieść korzyść ze stosowania jednej tabletki zawierającej wszystkie trzy substancje.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU RASITRIO

Kiedy nie stosować leku Rasitrio

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na aliskiren, amlodypinę, inne leki będące pochodnymi dihydropirydyny (zwane antagonistami wapnia), hydrochlorotiazyd, na leki będące pochodnymi sulfonamidów (leków używanych w leczeniu zakażeń klatki piersiowej i układu moczowego) lub na którykolwiek z pozostałych składników leku Rasitrio. Jeśli pacjent uważa, że może być uczulony, nie powinien stosować leku Rasitrio i powinien zwrócić się o poradę do lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka) w następującej postaci:
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanej przyczynie.
- jeśli u pacjenta wystąpił obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka) w czasie przyjmowania aliskirenu.
- jeśli pacjentka jest pomiędzy trzecim, a dziewiątym miesiącem ciąży (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli pacjentka karmi piersią (patrz punkt Ciąża i karmienie piersią).
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności nerek.
- jeśli u pacjenta stężenie potasu we krwi jest wciąż zbyt małe pomimo leczenia mającego na celu jego zwiększenie.
- jeśli u pacjenta stężenie wapnia we krwi jest wciąż zbyt duże pomimo leczenia mającego na celu jego zmniejszenie.
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze.
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty.
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Rasitrio

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu).
- jeśli u pacjenta wystąpi obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasitrio oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli u pacjenta występują choroby serca.
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli.
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia), w tym jeśli pacjentowi przeszczepiono nerkę lub u pacjenta występuje zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek.
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt

- Rasitrio jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta.
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby).
- jeśli pacjent choruje na cukrzycę (duże stężenie cukru we krwi).
- jeśli pacjent ma duże stężenie cholesterolu lub triglicerydów we krwi.
- jeśli pacjent choruje na chorobę zwaną toczeniem rumieniowatym układowym (zwanym także „toczeniem” lub „SLE”).
- jeśli pacjent choruje na alergię lub astmę.
- jeśli pacjent stosuje lek należący do jednej z następujących klas leków obniżających wysokie ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- jeśli pacjent jest w wieku 65 lat lub starszy.
- jeśli u pacjenta występuje małe stężenie potasu, sodu lub magnezu we krwi lub jeśli u pacjenta występuje duże stężenie wapnia we krwi, lub jeśli u pacjenta występują takie objawy przedmiotowe i podmiotowe jak nietypowe uczucie pragnienia, suchość w jamie ustnej, ogólne osłabienie, senność, niepokój, bóle lub skurcze mięśni, osłabienie, niskie ciśnienie tętnicze, zmniejszone wydalenie moczu, nudności, wymioty lub przyspieszone bicie serca, które mogą wskazywać na wzmożony efekt działania hydrochlorotiazydu (zawartego w leku Rasitrio).

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Nie należy przyjmować leku Rasitrio i należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- cyklosporyna (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. w reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry).
- itraconazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych).
- chinidyna (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca).
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - blokery receptora angiotensyny II, takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę.
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych.
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu duszniczy bolesnej.
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń.
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu.
- furosemid, lek należący do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, który jest stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon).
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń.

- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju.
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat).
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca.
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych.
- leki zawierające lit używane w leczeniu niektórych typów zaburzeń psychicznych.
- niektóre leki przeczyszczające.
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej.
- witaminę D w dawkach leczniczych.
- leki należące do jednej z następujących klas leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, takie jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl
 - lub
 - blokery receptora angiotensyny II takie jak walsartan, telmisartan, irbesartan itp.
- leki kontrolujące rytm serca.
- leki stosowane w leczeniu cukrzycy (doustne leki przeciwcukrzycowe lub insuliny).
- steroidy.
- leki stosowane w leczeniu raka.
- leki stosowane w leczeniu zapalenia stawów.
- leki stosowane w leczeniu owrzodzeń i zapalenia przełyku (np. karbenoksolon).
- pochodne kurary (leki zwiotczające mięśnie stosowane podczas operacji).
- amantadyna (lek stosowany w leczeniu choroby Parkinsona i grypy).
- leki przeciwocholinergiczne (leki stosowane w leczeniu różnorodnych zaburzeń takich jak skurcze żołądka i jelit, skurcze pęcherza moczowego, astma, choroba lokomocyjna, skurcze mięśni, choroba Parkinsona oraz pomocniczo w znieczuleniu).
- cholestyramina i kolestypol, żywice stosowane głównie w leczeniu dużych stężeń lipidów we krwi.

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid, lek należący do grupy leków moczopędnych, stosowany w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia).
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol, amfoterycyna lub penicylina G.

Stosowanie leku Rasitrio z jedzeniem, pić i alkoholem

Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym.

Ze względu na zawartość hydrochlorotiazydu w leku Rasitrio, spożywanie alkoholu podczas leczenia tym lekiem może nasilić zawroty głowy podczas wstawania, zwłaszcza po wstaniu z pozycji siedzącej.

Ciąża i karmienie piersią

- **Należy poinformować lekarza o podejrzeniu lub planowaniu ciąży.** Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasitrio przed planowaną ciążą lub natychmiast po stwierdzeniu ciąży i zaleci inny lek zamiast leku Rasitrio. Nie zaleca się stosowania leku Rasitrio we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ może poważnie zaszkodzić dziecku, jeśli jest stosowany po 3 miesiącu ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią.** Nie należy karmić piersią podczas stosowania leku Rasitrio.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpi ten objaw, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ LEK RASITRIO

Lek Rasitrio należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasitrio to jedna tabletkę na dobę. Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą. Nie należy przyjmować leku Rasitrio razem z sokiem grejpfrutowym. Lek Rasitrio należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasitrio

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasitrio należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasitrio

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli jednak zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze (o ile nie zalecił tego lekarz).

Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Rasitrio może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Może być konieczne przerwanie stosowania leku Rasitrio.

Działania niepożądane zgłaszane po zastosowaniu leku Rasitrio to:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- zawroty głowy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi
- obrzęk rąk, kostek i stóp (obrzęk obwodowy).

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli u pacjenta na początku leczenia lekiem Rasitrio wystąpią następujące objawy:

Omdlenie i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego,

które może wystąpić na początku leczenia lekiem Rasitrio.

Zgłaszano następujące, możliwie ciężkie, działania niepożądane po zastosowaniu leków zawierających sam aliskiren, samą amlodypinę lub sam hydrochlorotiazyd.

Aliskiren

U pacjentów przyjmujących sam aliskiren zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- biegunka.
- wysokie stężenie potasu we krwi.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- reakcje alergiczne (nadwrażliwość)
- obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Amlodypina

U pacjentów przyjmujących samą amlodypinę zgłaszano następujące objawy:

Często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 100):

- senność
- zawroty głowy
- ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- obrzęk kostek
- obrzęk
- zmęczenie.

Niezbyt często (występujące u 1 do 10 pacjentów na 1 000):

- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- kołatanie serca
- niskie ciśnienie tętnicze
- duszność
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)

- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- świąd; wysypka
- uogólniona wysypka
- ból stawów
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (występujące u 1 do 10 pacjentów na 10 000):

- stan splątania.

Bardzo rzadko (występujące u mniej niż 1 pacjenta na 10 000):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- reakcja alergiczna z takimi objawami jak wysypka, świąd, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub połykaniu, zawroty głowy
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- kaszel
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- zaburzenia wątroby, które mogą występować z zażółceniem skóry i oczu lub ciemnym zabarwieniem moczu
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, oczu, warg i (lub) języka)
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej; suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatków lub łuszczeniem się skóry; wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce.

Hydrochlorotiazyd

U pacjentów przyjmujących sam hydrochlorotiazyd, zgłaszano następujące działania, chociaż częstość ich występowania nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych:

- zażółcenie oczu lub skóry (cholestaza lub żółtaczką)
- nieregularne bicie serca (arytmia)
- samoistne krwawienie i (lub) powstawanie siniaków, niekiedy podskórnym, co jest oznaką małej liczby płytek krwi (małopłytkowość, niekiedy z plamicą)
- wysypka, fioletowo-czerwone plamy, gorączka, swędzenie (objawy zapalenia naczyń krwionośnych)
- wysypka, zaczerwienienie skóry, pęcherze na wargach, oczach i śluzówkach jamy ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka (toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy)
- wysypka na twarzy, ból stawów, zaburzenia mięśni, gorączka (toczeń rumieniowaty)
- silny ból w górnej części brzucha (zapalenie trzustki)
- gorączka, ból gardła lub owrzodzenia ust w wyniku infekcji (leukopenia)
- gorączka, ból gardła, częstsze występowanie zakażeń (agranulocytoza)
- osłabienie, powstawanie siniaków i częste zakażenia (depresja szpiku kostnego/pancytopenia/niedokrwistość aplastyczna)
- błądliwość skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (niedokrwistość hemolityczna)
- wysypka, swędzenie, pokrzywka, trudności w oddychaniu lub przełykaniu, zawroty głowy (reakcja nadwrażliwości)
- trudności w oddychaniu z gorączką, kaszlem, świszczącym oddechem, dusznością (zaburzenia oddechowe w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc)
- znaczne zmniejszenie wydalania moczu (możliwe objawy zaburzeń nerek lub niewydolności nerek)
- śródmiąższowe zapalenie nerek
- osłabienie widzenia lub ból oczu spowodowane wysokim ciśnieniem ocznym (możliwe objawy ostrej jaskry zamkniętego kąta)
- swędząca wysypka i inne postaci wysypki (pokrzywka i inne postaci wysypki)
- zmniejszony apetyt
- brak apetytu
- zapalenie ślinianki
- łagodne nudności i wymioty
- omdlenia i (lub) uczucie pustki w głowie, które może nasilać się pod wpływem alkoholu, środków znieczulających lub uspokajających (niedociśnienie ortostatyczne)
- niezdolność uzyskania lub utrzymania erekcji
- zawroty głowy
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne (fotowrażliwość)
- uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- zaparcia
- luźne stolce (biegunka)
- ból głowy, zaburzenia snu, niepokój, depresja, drętwienie lub mrowienie (parestezje)
- zaburzenia widzenia
- osłabienie
- gorączka
- skurcze mięśni
- zaburzenia równowagi elektrolitowej, w tym hipokaliemia i hiponatremia, wysokie stężenie kwasu moczowego we krwi
- cukromocz, hiperglikemia, zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK RASITRIO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku Rasitrio po upływie terminu ważności „EXP” zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Tabletki Rasitrio należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Rasitrio

- Każda tabletka powlekana leku Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu), 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu) oraz 25 mg hydrochlorotiazydu. Ponadto lek zawiera celulozę mikrokryształiczną, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionkę koloidalną bezwodną, hypromelozę, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek czarny (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda Rasitrio i co zawiera opakowanie

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg tabletki powlekane to brązowe, owalne tabletki z oznakowaniem „VIV” wytłoczonym po jednej stronie i „NVR” po drugiej.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 i 98 tabletek w blistrach kalendarzowych.

Lek jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) w blistrach kalendarzowych.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabletek w blistrach.

Lek Rasitrio jest dostępny w opakowaniach zawierających 56x1 tabletka w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Lek Rasitrio jest również dostępny w opakowaniach zbiorczych zawierających 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blistrach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

United Kingdom

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Aneks IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO,
ANEKSU II I ULOTKI DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ LEKÓW

Wnioski naukowe

Informacje podstawowe

Aliskiren jest wybiórczym inhibitorem ludzkiej reniny, który hamuje układ renina-angiotensyna (RAA) poprzez blokowanie przekształcania angiotensynogenu do angiotensyny I i zmniejszanie stężenia angiotensyny I i angiotensyny II. W przeciwieństwie do innych leków hamujących układ RAA, takich jak inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ang. angiotensin convertin enzyme, ACE) i blokery receptora angiotensyny II (angiotensin receptor blockers, ARB), które powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza (ARO) leczenie aliskirenem zmniejsza wartość ARO u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%.

Aliskiren jest zatwierdzony w leczeniu nadciśnienia tętniczego w produktach leczniczych zawierających wyłącznie aliskiren i w gotowych preparatach złożonych o ustalonych dawkach substancji czynnych zawierających aliskiren w skojarzeniu z amlodypiną lub z hydrochlorotiazydem oraz z amlodypiną i z hydrochlorotiazydem.

W grudniu 2011 r. podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających aliskiren - firma Novartis Europharm Ltd. - powiadomił Europejską Agencję Leków, że komitet monitorujący dane odpowiedzialny za przegląd siódmych danych tymczasowych dotyczących bezpieczeństwa i drugich danych tymczasowych dotyczących skuteczności z badania ALTITUDE zalecił przedwczesne zakończenie badania. Komitet monitorujący dane uznał, że w podgrupie pacjentów leczonych aliskirenem dodanym do konwencjonalnie stosowanego leczenia nadciśnienia tętniczego – albo inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) albo blokerem receptora angiotensyny (ARB) – prawdopodobieństwo, że pacjenci odniosą korzyść z leczenia jest małe. Ponadto w tej populacji badania odnotowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych, w tym udarów mózgu niezakończonych zgonem, powikłań nerkowych, hiperkaliemii i niedociśnienia.

W świetle powyższego Komisja Europejska zainicjowała procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. W dniu 20 grudnia 2011 r. Komisja Europejska zwróciła się do CHMP o ocenę powyższych zastrzeżeń i ich wpływu na profil korzyści i ryzyka produktów zawierających aliskiren, oraz o wydanie opinii na temat koniecznych środków niezbędnych do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tych produktów oraz na temat zasadności utrzymania, zmiany, zawieszenia bądź wycofania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla tych produktów.

CHMP dokonał oceny wszystkich dostępnych danych z badania ALTITUDE, innych badań klinicznych i obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, co omówiono poniżej.

Dyskusja naukowa

Badanie ALTITUDE (wyniki tymczasowe)

Badanie ALTITUDE (SPP100E2337) to badanie z randomizacją, z grupą kontrolną placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, do którego włączono 8 606 pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek (potwierdzoną na podstawie białkomoczu i/lub eGFR < 60 ml/min). Badanie zaplanowano w celu zbadania wpływu aliskirenu dodanego do optymalnego leczenia sercowo-naczyniowego za pomocą inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę lub blokera receptora angiotensyny w tej specyficznej populacji pacjentów. Innymi słowy badanie ALTITUDE zaplanowano w celu sprawdzenia hipotezy, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią dodanie aliskirenu do leczenia będzie miało korzystny wpływ na rokowanie sercowo-naczyniowe i nerkowe. Prawie połowa pacjentów miała także istotną chorobę układu sercowo-naczyniowego. Z badania wykluczono pacjentów z nieunormowanym nadciśnieniem tętniczym. Złożony pierwszoplanowy

punkt końcowy składał się z 5 składników sercowo-naczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem, nagłe zatrzymanie krążenia wymagające resuscytacji, hospitalizacja z powodu niewydolności serca) i dwóch składników nerkowych (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, krańcowa niewydolność nerek/zgon z przyczyn nerkowych).

W badaniu porównano aliskiren w dawce 300 mg z placebo po dodaniu do standardowego leczenia za pomocą albo inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę albo blokera receptora angiotensyny. Wstępne wyniki badania wskazały na współczynnik ryzyka dla złożonego pierwszoplanowego punktu końcowego równy 1,09 na korzyść placebo (dwustronny 95% przedział ufności: 0,97; 1,22; $p=0,17$). Wskazuje to na możliwy wzrost ryzyka dla aliskirenu. Współczynnik ryzyka dla drugoplanowego wyniku sercowo-naczyniowego składającego się ze składowych sercowo-naczyniowych wynosi 1,14 (dwustronny 95% CI: 0,99; 1,30; $p=0,07$), co ponownie wskazuje na brak korzyści i potencjalny szkodliwy wpływ. Współczynnik ryzyka dla składnika „zawał serca niezakończony zgonem” w obrębie pierwszoplanowego punktu końcowego wynosi 1,34 (dwustronny 95% CI: 1,01; 1,77; $p=0,044$) przy bezwzględnych odsetkach równych 2,6% (112 zdarzeń) w porównaniu z 2,0% (85 zdarzeń), odpowiednio w grupach aliskirenu i placebo.

Współczynnik ryzyka dla drugoplanowego wyniku nerkowego składającego się ze składników nerkowych wynosi 0,93 (dwustronny 95% CI: 0,76; 1,15; $p=0,52$). Wskazuje to na możliwość ogólnie korzystnego wpływu aliskirenu, jednakże znaczący wpływ na wynik ma udział składnika „podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy” (współczynnik ryzyka 0,90; 95% CI: 0,71; 1,12). Co istotne, obserwowana częstość krańcowej niewydolności nerek / zgonu z przyczyn nerkowych wskazuje na liczbową tendencję niekorzystną dla aliskirenu ze współczynnikiem ryzyka równym 1,22 (95% CI: 0,87; 1,72).

Oprócz powyżej przedstawionych wyników skuteczności odnotowano zwiększoną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych po stosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo w postaci powikłań nerkowych (4,7% w porównaniu z 3,3%), hiperkaliemii (36,9% w porównaniu z 27,1%) niedociśnienia tętniczego (18,4% w porównaniu z 14,6%) i udaru mózgu (2,7% w porównaniu z 2,0%). Większy wzrost częstości występowania udaru mózgu niezakończonego zgonem obserwowano u pacjentów z niewydolnością nerek.

Podmiot odpowiedzialny przeprowadził również analizy podgrup wyników badania ALTITUDE, które także były zgodne z ogólnymi wynikami, niezależnie od cech demograficznych pacjenta (wiek, rasa, pochodzenie), parametrów hemodynamicznych (ciśnienie krwi), jednocześnie stosowanych leków (inhibitory ACE, ARB, blokery kanału wapniowego, beta-blokery, leki przeciwcukrzycowe) i wyjściowych parametrów nerkowych (białkomocz, szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR). Z populacji badana ALTITUDE nie wyodrębniono żadnej podgrupy pacjentów, która mogłaby odnieść korzyść z leczenia.

Zasięgnięto konsultacji powołanej *ad hoc* grupy ekspertów z dziedziny chorób sercowo-naczyniowych, która uznała, że dane z badania ALTITUDE wzbudzają obawy, że leczenie skojarzone z inhibitorami ACE lub ARB, może prowadzić do wzrostu ryzyka u pacjentów z cukrzycą i chorobą nerek (eGFR < 60 ml/min) i/lub proteinurią, zwłaszcza w odniesieniu do zdarzeń mózgowo-naczyniowych, zdarzeń sercowo-naczyniowych, hiperkaliemii, progresji krańcowej niewydolności nerek. Ponieważ takie grupy pacjentów są częste w ogólnej populacji osób z nadciśnieniem tętniczym, eksperci uznali, że zastrzeżenia dotyczące leczenia skojarzonego należy także odnieść do obecnie istniejącego wskazania. Na podstawie dostępnych danych z badania ALTITUDE eksperci uznali, że nie można określić grupy pacjentów, w której stosunek korzyści do ryzyka takiego leczenia skojarzonego jest korzystny.

Grupa ekspertów zgodziła się także, że dostępne dane wskazują, że zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa zgłoszone podczas stosowania aliskirenu w skojarzeniu z inhibitorami ACE i ARB w

praktyce klinicznej powinny być uważnie monitorowane także w przypadku osób bez cukrzycy, z wcześniej rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego lub z ciężką niewydolnością nerek. Grupa ekspertów podkreśliła, że wszystkie wykryte zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa będą wymagać ponownej oceny, kiedy dostępny będzie pełny zestaw danych i analiz z badania ALTITUDE.

Na podstawie wszystkich powyżej wymienionych wyników badania ALTITUDE, analizy danych z badania i wniosków grupy ekspertów, CHMP uznał, że u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego GFR < 60 ml/min) nie należy stosować produktów zawierających aliskiren w leczeniu skojarzonym z inhibitorami ACE lub ARB, oraz że u wszystkich innych pacjentów leczenie skojarzone z inhibitorami ACE lub ARB jest niezalecane.

Obecnie trwające badania kliniczne

CHMP rozpatrzył także inne zakończone i trwające obecnie badania kliniczne.

Jednym z zakończonych badań ocenionych przez CHMP było badanie ASPIRE. Badanie ASPIRE trwało 36 tygodni i było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją i grupą kontrolną placebo, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aliskirenu dodanego do optymalnej standardowej terapii zapobiegającej przebudowie lewej komory u osób z grupy wysokiego ryzyka po ostrym zawale mięśnia sercowego. Głównym celem badania była ocena, czy skuteczność aliskirenu w dawce 300 mg dodanego do standardowo stosowanego leczenia (inhibitor ACE lub ARB) jest większa niż placebo pod względem zmniejszania głównego wskaźnika niepożądanego przebudowy mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zawale mięśnia sercowego o wysokim ryzyku. W badaniu ASPIRE częstość występowania niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii lub zaburzeń czynności nerek w czasie podwójnie zaślepienego okresu badania była wyższa w grupie aliskirenu niż w grupie placebo (odpowiednio 26,3% w porównaniu z 13,6%). Łączna częstość występowania zdarzeń w postaci hiperkaliemii wyniosła 6,2% dla aliskirenu w porównaniu z 1,5 % dla placebo. Zaburzenia czynności nerek (6,6% dla aliskirenu w porównaniu z 2,8% dla placebo) występowały głównie pod postacią zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, niewydolności nerek i podwyższenia stężenia mocznika we krwi. CHMP uznał, że wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania ASPIRE w porównaniu z placebo są zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badania ALTITUDE.

Obecnie prowadzone są cztery dodatkowe badania do oceny aliskirenu u osób dorosłych. Są to: badanie ATMOSPHERE (SPP100F2301) i badanie ASTRONAUT (SPP100A2368) dotyczące odpowiednio przewlekłej i ostrej niewydolności serca, badanie APOLLO (SPP100G2301) u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym i badanie AQUARIUS (SPP100A2366) u pacjentów z chorobą wieńcową. Wyniki bezpieczeństwa z tych badań przedstawiono komitetowi monitorującemu dane z badania ALTITUDE. Komitet zalecił kontynuację trwających obecnie badań, a CHMP podzielił tę opinię.

Dane z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu

W zbiorczym przeglądzie danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu zdarzeniami niepożądanymi, które występowały u pacjentów leczonych aliskirenem w skojarzeniu z innymi blokerami układu RAA lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) były: niewydolność nerek (852 przypadki), hiperkaliemia (359 przypadków), niedociśnienie tętnicze (321 przypadków) i udar mózgu (138 przypadków). Potwierdza to wyniki bezpieczeństwa uzyskane w badaniu ALTITUDE. Szacunkowa ekspozycja pacjentów w okresie zgłoszeń wynosi 1 942 000 pacjentolat.

Biorąc pod uwagę powyższe częstości występowania CHMP zalecił zamieszczenie odpowiedniego ostrzeżenia w informacji o produkcie informującego o możliwości rozwoju powyżej wymienionych zdarzeń niepożądanych. W szczególności w zbiorczej analizie danych z obserwacji po wprowadzeniu do obrotu dotyczących hiperkaliemii potwierdzono, że większość przypadków ze stężeniem potasu powyżej 5,5 mmol/l zaobserwowano u pacjentów leczonych aliskirenem i innymi blokerami RAA lub lekami z klasy NLPZ lub u osób z wcześniej istniejącą chorobą serca, chorobą nerek lub cukrzycą, u których ryzyko rozwoju hiperkaliemii jest większe niż w ogólnej populacji chorych na nadciśnienie tętnicze. Z tego względu zaproponowano dalsze wzmocnienie ostrzeżenia o częstszym występowaniu hiperkaliemii u osób z grup wysokiego ryzyka. Ponadto uznano, że w takich przypadkach konieczne jest monitorowanie czynności nerek, z oznaczaniem stężenia elektrolitów (w tym potasu) w surowicy.

Wnioski ogólne

Podsumowując, CHMP dokonał oceny wszystkich dostępnych tymczasowych danych z badania ALTITUDE oraz wszystkich danych z innych badań oraz zgłoszeń spontanicznych w sprawie podejrzewanych polekowych działań niepożądanych. Dane te wskazały na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia) i zaburzeń czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek) podczas leczenia skojarzonego aliskirenem z inhibitorami ACE lub ARB, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub osób z zaburzeniami czynności nerek.

W świetle powyższego CHMP zalecił przeciwwskazanie do stosowania leków zawierających aliskiren w skojarzeniu z inhibitorami ACE i ARB u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego GFR < 60 ml/min).

Biorąc pod uwagę wyniki obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, CHMP uznał, że w odniesieniu do wszystkich pozostałych grup pacjentów leczenie skojarzone aliskirenem i inhibitorami ACE lub ARB jest niezalecane w ogólnej populacji.

Komitety zatwierdził również rozesłanie komunikatów do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Wysłane zostały dwa komunikaty: w grudniu 2011 r. na początku procedury powiadamiającej o wstępnych wnioskach i w lutym 2012 r. po zakończeniu pełnej oceny danych w celu szybkiego przedstawienia wyniku obecnego przeglądu.

CHMP ustalił także, że podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić końcowe wyniki badania ALTITUDE, gdy tylko będą one dostępne.

Stosunek korzyści do ryzyka

W świetle powyższych danych CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających aliskiren pozostaje korzystny w normalnych warunkach stosowania po uwzględnieniu ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń i środków minimalizacji ryzyka.

Podstawy zmiany charakterystyki produktu leczniczego, Aneksu II i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył procedurę zgodną z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczącą produktów zawierających aliskiren zainicjowaną przez Komisję Europejską.
- Komitet rozpatrzył tymczasowe wyniki badania ALTITUDE i inne przedłożone dostępne dane z badań klinicznych, baz danych dotyczących bezpieczeństwa i raportów PSUR pod względem

ogólnego ryzyka produktów zawierających aliskiren, w szczególności podczas stosowania w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB.

- Komitet uznał, że wyniki badania ALTITUDE wskazują na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowym (niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hipokaliemia) i powikłań nerkowych (w tym ostrej niewydolności nerek) u pacjentów z cukrzycą leczonych aliskirenem w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub ARB.
- Biorąc pod uwagę wszystkie obecnie dostępne dane Komitet uznał, że leczenie skojarzone aliskirenem i ARB lub inhibitorami ACE powinno być przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą i chorych z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60$ ml/min). Komitet uznał również, że podwójna blokada układu RAA podczas leczenia skojarzonego aliskirenem i inhibitorem ACE lub ARB jest niezalecana u wszystkich pozostałych pacjentów.
- Na podstawie wyników obserwacji po wprowadzeniu do obrotu Komitet ustalił, że podczas leczenia aliskirenem odnotowano podwyższenie stężenia potasu w surowicy, co może nasilać się przy jednoczesnym stosowaniu innych środków działających na układ RAA lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Dlatego też Komitet uznał, że w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie tych leków zostanie uznane za niezbędne, zaleca się monitorowanie czynności nerek, w tym stężenia elektrolitów w surowicy.
- Komitet uznał, że stosunek korzyści i ryzyka produktu Rasitrio w leczeniu nadciśnienia tętniczego w jest korzystny w normalnych warunkach stosowania przy wprowadzeniu ustalonych ograniczeń, ostrzeżeń i środków minimalizacji ryzyka.

Dlatego CHMP zalecił zmianę pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Rasitrio zgodnie z informacją o produkcie zamieszczoną w Aneksach I, II i IIIB