

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet.

Lysegul, udadbuet, oval tablet med facetslebne kanter præget med "T2" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasilamlo er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin anvendt alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilamlo er én tablet daglig.

Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og effekten er nær maksimal efter ca. 4 uger. Hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret efter 4 til 6 ugers behandling, kan dosis øges til den maksimale dosis på 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Rasilamlo kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Dosering til patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin monoterapi

Rasilamlo 150 mg/5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren 150 mg eller amlodipin 5 mg alene.

Hvis en patient får dosisbegrænsende bivirkninger af en af komponenterne alene, kan patienten skiftes til Rasilamlo, der indeholder en lavere dosis af denne komponent, for at opnå samme blodtryksnænkning.

Det kan anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant og i overensstemmelse med ovenstående dosering, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion; der skal derfor udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre (over 65 år)

Der er begrænset erfaring med Rasilamlo specielt til patienter på 75 år eller ældre. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed over for disse patienter. Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population

Rasilamlos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Rasilamlo er kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af sikkerhedsproblemer med hensyn til potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med noget vand. Rasilamlo bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilamlo bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f. eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug af Rasilamlo sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.
- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør Rasilamlo seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for aliskiren til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasilamlo i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilamlo, ellers skal behandlingen indledes under nøje klinisk overvågning. Hos patienter med ukompliceret hypertension, behandlet med Rasilamlo i korttids-, kontrollerede undersøgelser, var forekomsten af hypotension lav (0,2 %).

Nedsat nyrefunktion

Aliskiren er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasilamlo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, skal der udvises forsigtighed, når Rasilamlo gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasilamlo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilamlo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktisk reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasilamlo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilamlo kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år.

Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen fra 6 år og op til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasilamlo

Der er ikke udført interaktionsstudier for Rasilamlo med andre lægemidler. Information om interaktionsstudier med andre lægemidler kendt fra de individuelle aktive substanser, er derfor beskrevet i dette afsnit.

Samtidig administration af aliskiren og amlodipin viser ikke betydningsfulde ændringer i den farmakokinetiske eksponering (AUC) og maksimale koncentration ($C_{\max}$) ved steady state for nogle af komponenterne hos raske frivillige.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

– *Potente P-gp-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

– *Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter*

Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarmkanalen, forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapisvigt bør frugtjuice ikke tages sammen med Rasilamlo. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med Rasilamlo.

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed ved samtidig brug

– Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

– Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

– Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

– Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

– Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

– *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

– *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes. Indtagelse af aliskiren sammen med frugtjuice eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, bør undgås.

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

– *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

– *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

– *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med frugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

– CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakonzentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

– CYP3A4-inducere

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakonzentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

– Grapefrugtjuice

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

– Dantrolen (infusion)

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

– Amlodipins blodtrykssænkende virkning øger den blodtrykssænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

– Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

– I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraseption til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasilamlo, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasilamlo ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Rasilamlo bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasilamlo er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasilamlo således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Da der er utilstrækkelig/manglende information om udskillelse af aliskiren og amlodipin i human mælk eller brystmælk fra dyr, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Det frarådes derfor kvinder, der ammer, at bruge Rasilamlo.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Rasilamlo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasilamlo.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasilamlo.

Amlodipin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rasilamlos sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasilamlo og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren og amlodipin. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasilamlo til patienter på 75 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger ved Rasilamlo er hypotension og perifert ødem. Bivirkninger, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkluderet i tabellen over bivirkninger, kan forekomme med Rasilamlo.

Tabel over bivirkninger:

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er observeret ved Rasilamlo eller ved monoterapi af en eller begge komponenter, er inkluderet i tabellen herunder. For bivirkninger, der er observeret med mere end en komponent af en fast-dosis kombination, er den højeste frekvens anført i tabellen nedenfor.

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner ^a , overfølsomhedsreaktioner ^a
Meget sjælden	Allergiske reaktioner ^{am}
Metabolisme og ernæring	
Meget sjælden	Hyperglykæmi ^{am}
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed ^{am} , humørsvingninger (inklusive angst) ^{am} , depression ^{am}
Sjælden	Forvirring ^{am}
Nervesystemet	
Almindelig	Døsighed ^{am} , hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen) ^{am}
Ikke almindelig	Tremor ^{am} , smagsforstyrrelser ^{am} , synkope ^{am} , hypæstesi ^{am} , paræstesi ^{am}
Meget sjælden	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Øjne	
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) ^{am}
Øre og labyrinth	
Ikke almindelig	Tinnitus ^{am}
Ikke kendt	Vertigo ^a
Hjerte	
Almindelig	Svimmelhed ^{a,am} , palpitationer ^{a,am} , perifert ødem ^{c,a,am*}
Meget sjælden	Myokardieinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) ^{am}
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Ansigtørødme ^{am} , hypotension ^{c,a,am}
Meget sjælden	Vaskulitis ^{am}
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø ^{a,am} , rhinitis ^{am} , hoste ^{a,am}
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré ^a , abdominalsmerter ^{am} , kvalme ^{a,am}
Ikke almindelig	Opkastning ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse) ^{am} , mundtørhed ^{am}
Meget sjælden	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever og galdeveje	
Meget sjælden	Hepatitis ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , forhøjede leverenzym (mest i forbindelse med kolestase) ^{am}
Ikke kendt	Leverforstyrrelser ^{a,**} , leversvigt ^{a,***}

Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ^a , bivirkninger fra mundslimhinden ^a , udslæt ^{a,am} , kløe ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopeci ^{am} , purpura ^{am} , misfarvning af huden ^{am} , hyperhidrose ^{am} , eksantem ^{am}
Sjælden	Angioødem ^a , erytem ^a
Meget sjælden	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , angioødem ^{am} , lysfølsomhed ^{am}
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi ^{a,am} , hævede ankler ^{am}
Ikke almindelig	Myalgi ^{am} , muskelkrampe ^{am} , rygsmerter ^{am}
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt ^a , nedsat nyrefunktion ^a , vandladningsproblemer ^{am} , nykturi ^{am} , øget vandladningsfrekvens ^{am}
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Impotens ^{am} , gynækomasti ^{am}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed ^{am}
Ikke almindelig	Brystsmerte ^{am} , asteni ^{am} , smerte ^{am} , utilpashed ^{am}
Undersøgelser	
Almindelig	Hyperkaliæmi ^a
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer ^a , vægtøgning ^{am} , vægttab ^{am}
Sjælden	Fald i hæmoglobin ^a , fald i hæmatokrit ^a , forhøjet blodkreatinin ^a
Ikke kendt	Hyponatriæmi ^a

^c Bivirkning observeret ved Rasilamlo

^a Bivirkning observeret ved monoterapi med aliskiren

^{am} Bivirkning observeret ved monoterapi med amlodipin

*Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Den hyppigste indberettede bivirkning for Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, der opstod med en hyppighed, der var mindre end eller den samme som for de tilsvarende amlodipindoser, men større end for aliskiren:

**Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion;

***Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasilamlo, selv, hvor de ikke er set i kliniske undersøgelser.

Aliskiren

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. En del af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af andre lægemidler, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed), skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke erfaring med tilfælde af overdosering med Rasilamlo. De mest sandsynlige manifestationer for Rasilamlo vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis reflekt-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasilamlo, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hæve ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlig virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere og amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister.

Rasilamlo

Anvendelsen af kombinationsbehandling med aliskiren og amlodipin kommer fra disse to lægemidlers virkning på forskellige, men komplementære systemer, som regulerer blodtrykket.

Calciumantagonister virker ved at hindre indtrængning af calcium ind i karvæggens vaskulære glatte muskelceller, og forhindrer derved glatte muskelcellers sammentrækning og vasokonstriktion.

Reninhæmmere holder renins enzymatiske aktivitet nede, og blokerer derved dannelsen af Angiotensin II, der er renin-angiotensin-aldosteron systemets (RAAS) største effektfaktor.

Angiotensin II medfører vasokonstriktion og reabsorption af natrium og vand. Herved hæmmer amlodipin direkte vasokonstriktion og nedsat vaskulær modstand, mens aliskiren ved at kontrollere Ang II dannelsen, også kan hæmme vasokonstriktion, og yderligere vender vand og saltbalancen til niveauer, der er nødvendige ved normotensive tilstande. Den kombinerede virkning af aliskiren og amlodipin på disse to centrale blodtryksregulerende faktorer (vasokonstriktion og RAAS-medierede hypertensiv virkning) giver en mere effektiv antihypertensiv virkning, end set med monoterapi.

Rasilamlo er undersøgt i et nogle aktiv- og placebokontrollerede studier og langtidsstudier, som samlet inkluderede 5.570 hypertensive patienter med mildt til moderat hypertension (diastolisk blodtryk mellem 90 mmHg og 109 mmHg).

Hos hypertensive patienter, som ikke var kontrolleret på behandling med de aktive stoffer som enkeltstofbehandling, gav administration af Rasilamlo en gang dagligt dosisafhængig klinisk relevant reduktion i både systolisk og diastolisk blodtryk.

Når Rasilamlo gives til patienter, hvis blodtryk ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med hverken aliskiren eller amlodipin, resulterede i større blodtryksreduktion efter en uges behandling end de enkelte stoffers behandling alene, og næsten maksimal virkning opnås efter fire ugers behandling.

I et studie med 820 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 18,0/13,1 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinationen med dosis 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduktioner end aliskiren 300 mg monoterapi. I en undergruppe på 584 patienter gav kombinationen af aliskiren og amlodipin en yderligere gennemsnitlig reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkerne 300/5 mg og 300/10 mg sammenlignet med aliskiren 300 mg (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 847 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 10 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, hvilket var statistisk større end for amlodipin 10 mg monoterapi. I en undergruppe på 549 patienter gav kombinationen af aliskiren/amlodipin yderligere reduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk på i gennemsnit 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for henholdsvis 150/10 mg og 300/10 mg styrkerne sammenlignet med amlodipin 10 mg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 545 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 5 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg en større blodtryksreduktion, end for de patienter der fortsat fik amlodipin 5 mg.

I et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, parallelgruppe faktorielt studie af 8 ugers varighed med 1.688 randomiserede patienter med mild til moderat hypertension, gav behandling med Rasilamlo ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg dosisafhængige, klinisk meningsfulde blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg med placebo, i en population af patienter med et gennemsnitligt blodtryk ved behandlingsstart (baseline-blodtryk) på 157,3/99,7 mmHg. Disse værdier var statistisk signifikante versus placebo og aliskiren, gældende for alle doser. Reduktionerne i blodtrykket med kombinationen blev opretholdt igennem hele det 24-timers doseringsinterval. I en undergruppe med 1.069 patienter, gav Rasilamlo gennemsnitlige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger, defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller endepunkt).

Sikkerheden af Rasilamlo er undersøgt i studier af op til et års varighed.

Gavnige virkninger af Rasilamlo på samlet og kardiovaskulær mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Rasilamlo er givet til mere end 2.800 patienter i gennemførte kliniske afprøvninger, inklusive 372 patienter, der har fået det i et år eller længere. Ved behandling med Rasilamlo i doser op til 300 mg/10 mg var den samlede incidens af bivirkninger enslydende med stoffernes monoterapi. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Der var ingen nye bivirkninger, som opstod specifikt med Rasilamlo i tillæg til de kendte, som er forbundet med de individuelle monoterapier. I et dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie med 1.688 patienter med mildt til moderat hypertension blev behandlingen seponeret pga. en klinisk bivirkning hos 1,7 % af patienterne behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % af patienterne, der fik placebo.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basisniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet $p=0,0787$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % vs. 30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % vs. 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % vs. 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % vs. 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p -værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjerterinsufficiens.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasilamlo hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedad renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudedefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasilamlo i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold $C_{\max}$ med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisme skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og $C_{\max}$. Ved *steady state* kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksponering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA -ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se "Transportere" ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3)

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomodannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral indgivelse af Rasilamlo er tiden til middel peak-plasmakoncentrationen inden for 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheden og omfanget af absorptionen af Rasilamlo i fastende tilstand er lig dem for aliskiren og amlodipin, når det indgives som individuelle monoterapier. Et bioækvivalensstudie, der undersøger Rasilamlo efter indtagelse af lette måltider, er ikke udført.

Resultaterne fra et studie med føde, hvor der blev givet et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med 300 mg/10 mg fast dosiskombinationstablet viste, at føde reducerede hastigheden og omfanget af aliskirens absorption i den faste kombinationstablet svarende til størrelsen af virkningen ved aliskiren monoterapi. Tilsvarende, som ved monoterapi formuleringerne, havde føde ingen virkning på amlodipins farmakokinetik i den faste kombinationstablet.

Patientkarakteristika

Aliskiren

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50 % højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i $C_{\max}$ på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

Amlodipin

Tiden til maksimal plasmakonzentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at være nedsat hos ældre patienter, resulterende i øget AUC og eliminationshalveringstid. Stigninger i AUC og eliminationshalveringstid hos patienter med hjerterinsufficiens var som forventet for patientgruppen i dette studie (se pkt. 4.4).

Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Studier hos unge dyr

Et toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 8 dage post-partum i 4 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret høj akut mortalitet (inden for timer) og svær morbiditet ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på mg/m^2 antaget for en voksen patient på 60 kg), hvor dødsårsagen ikke kunne fastslås og skete uden tegn eller prodromale symptomer. Forholdet mellem dødelig dosis på 100 mg/kg/dag og *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) på 30 mg/kg/dag er uventet lille.

Et andet toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 14 dage post-partum i 8 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret forsinket mortalitet ved 300 mg/kg/dag (8,5 gange MRHD baseret på mg/m^2 antaget for en voksen patient på 60 kg), uden at dødsårsagen kunne fastslås.

Der blev ikke observeret nogen effekt på adfærd eller reproduktionsevne for de overlevende unge rotter.

Plasma aliskiren-eksponering (AUC) hos 8 dage gamle rotter var næsten fire gange højere end hos 14 dage gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Plasma-eksponeringen for aliskiren hos 14 dage gamle rotter var mellem 85 og 387 gange højere end hos voksne rotter på 64 dage.

Et enkeltdosisstudie blev udført hos unge rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dage. Ingen mortalitet eller signifikant toksicitet blev observeret. Plasma-eksponeringen var ca. 100 gange højere hos 14 dage gamle rotter og 3 gange højere hos 21 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

Et mekanistisk studie blev udført for at undersøge forholdet mellem alder, aliskiren-eksponering og MDR1- og OATP2-ekspressionsmodning hos rotter. Resultaterne viste, at udviklingsmæssige ændringer i aliskiren-eksponeringen korrelerede med ontogenesen af transportermodning i jejunum, lever, nyrer og hjerne.

Aliskirens farmakokinetik blev undersøgt hos 8 til 28 dage gamle rotter ved intravenøs indgift af aliskiren på 3 mg/kg. Aliskiren-clearance steg aldersafhængigt. Clearance hos 8 eller 14 dage gamle rotter var sammenlignelige, men ved disse aldre var clearance kun omkring 23 % af clearance hos 21 dage gamle rotter og 16 % af clearance hos 28 dage gamle rotter.

Disse studier indikerer, at ekstremt høj aliskiren-eksponering (>400 gange højere hos 8 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høj akut toksicitet hos unge rotter skyldes umodent MDR1, hvilket antyder, at der hos pædiatriske patienter med umodent MDR1 muligvis kan forekomme overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m^2). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiser og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Rasilamlo

Prækliniske sikkerhedsstudier har vist, at kombinationen af aliskiren og amlodipin er veltolereret hos rotter. Hændelserne fra et 2- og 13 ugers oral toksicitetsstudie i rotter var tilsvarende dem set med aliskiren og amlodipin, når begge stoffer gives alene. Der blev ikke set nye toksiciteter eller øget alvorlighed af toksiciteterne, som kunne forbindes med nogle af stofferne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/PCTFE – Alu blister:
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

Multipakninger indeholdende 280 tabletter (20 pakninger af 14).

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:

Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.

Enkeltdosispakning (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.

Enkeltdoserede multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49) og 280 tabletter (20 pakninger af 14).

Ikke alle pakningsstørrelser og styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/001-014

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet.

Gul, udadbuget, oval tablet med facetslebne kanter præget med "T7" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasilamlo er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin anvendt alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilamlo er én tablet daglig.

Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og effekten er nær maksimal efter ca. 4 uger. Hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret efter 4 til 6 ugers behandling, kan dosis øges til den maksimale dosis på 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Rasilamlo kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Dosering til patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin monoterapi

Rasilamlo 150 mg/10 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med amlodipin 10 mg alene eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Hvis en patient får dosisbegrænsende bivirkninger af en af komponenterne alene, kan patienten skiftes til Rasilamlo, der indeholder en lavere dosis af denne komponent, for at opnå samme blodtryksnænkning.

Det kan anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant og i overensstemmelse med ovenstående dosering, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion; der skal derfor udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre (over 65 år)

Der er begrænset erfaring med Rasilamlo specielt til patienter på 75 år eller ældre. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed over for disse patienter. Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population

Rasilamlos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Rasilamlo er kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af sikkerhedsproblemer med hensyn til potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med noget vand. Rasilamlo bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilamlo bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f. eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug af Rasilamlo sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.
- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør Rasilamlo seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for aliskiren til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasilamlo i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilamlo, ellers skal behandlingen indledes under nøje klinisk overvågning. Hos patienter med ukompliceret hypertension, behandlet med Rasilamlo i korttids-, kontrollerede undersøgelser, var forekomsten af hypotension lav (0,2 %).

Nedsat nyrefunktion

Aliskiren er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasilamlo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, skal der udvises forsigtighed, når Rasilamlo gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasilamlo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilamlo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktisk reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasilamlo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilamlo kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år.

Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen fra 6 år og op til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasilamlo

Der er ikke udført interaktionsstudier for Rasilamlo med andre lægemidler. Information om interaktionsstudier med andre lægemidler kendt fra de individuelle aktive substanser, er derfor beskrevet i dette afsnit.

Samtidig administration af aliskiren og amlodipin viser ikke betydningsfulde ændringer i den farmakokinetiske eksponering (AUC) og maksimale koncentration ($C_{\max}$) ved steady state for nogle af komponenterne hos raske frivillige.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

– *Potente P-gp-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

– *Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter*

Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarmkanalen, forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapisvigt bør frugtjuice ikke tages sammen med Rasilamlo. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med Rasilamlo.

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed ved samtidig brug

– Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

– Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

– Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

– Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

– Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

– *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

– *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes. Indtagelse af aliskiren sammen med frugtjuice eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, bør undgås.

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

– *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

– *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

– *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med frugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

– *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakonzentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

– *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakonzentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

– *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

– *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

– Amlodipins blodtrykssænkende virkning øger den blodtrykssænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

– Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

– I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraseption til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasilamlo, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasilamlo ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Rasilamlo bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasilamlo er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasilamlo således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Da der er utilstrækkelig/manglende information om udskillelse af aliskiren og amlodipin i human mælk eller brystmælk fra dyr, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Det frarådes derfor kvinder, der ammer, at bruge Rasilamlo.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Rasilamlo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasilamlo.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasilamlo.

Amlodipin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rasilamlos sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasilamlo og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren og amlodipin. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasilamlo til patienter på 75 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger ved Rasilamlo er hypotension og perifert ødem. Bivirkninger, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkluderet i tabellen over bivirkninger, kan forekomme med Rasilamlo.

Tabel over bivirkninger:

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er observeret ved Rasilamlo eller ved monoterapi af en eller begge komponenter, er inkluderet i tabellen herunder. For bivirkninger, der er observeret med mere end en komponent af en fast-dosis kombination, er den højeste frekvens anført i tabellen nedenfor.

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner ^a , overfølsomhedsreaktioner ^a
Meget sjælden	Allergiske reaktioner ^{am}
Metabolisme og ernæring	
Meget sjælden	Hyperglykæmi ^{am}
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed ^{am} , humørsvingninger (inklusive angst) ^{am} , depression ^{am}
Sjælden	Forvirring ^{am}
Nervesystemet	
Almindelig	Døsighed ^{am} , hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen) ^{am}
Ikke almindelig	Tremor ^{am} , smagsforstyrrelser ^{am} , synkope ^{am} , hypæstesi ^{am} , paræstesi ^{am}
Meget sjælden	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Øjne	
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) ^{am}
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus ^{am}
Ikke kendt	Vertigo ^a
Hjerte	
Almindelig	Svimmelhed ^{a,am} , palpitationer ^{a,am} , perifert ødem ^{c,a,am*}
Meget sjælden	Myokardieinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflim) ^{am}
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Ansigtørødm ^{am} , hypotension ^{c,a,am}
Meget sjælden	Vaskulitis ^{am}
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø ^{a,am} , rhinitis ^{am} , hoste ^{a,am}
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré ^a , abdominalsmerter ^{am} , kvalme ^{a,am}
Ikke almindelig	Opkastning ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse) ^{am} , mundtørhed ^{am}
Meget sjælden	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever og galdeveje	
Meget sjælden	Hepatitis ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , forhøjede leverenzym (mest i forbindelse med kolestase) ^{am}
Ikke kendt	Leverforstyrrelser ^{a,**} , leversvigt ^{a,***}

Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ^a , bivirkninger fra mundslimhinden ^a , udslæt ^{a,am} , kløe ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopeci ^{am} , purpura ^{am} , misfarvning af huden ^{am} , hyperhidrose ^{am} , eksantem ^{am}
Sjælden	Angioødem ^a , erytem ^a
Meget sjælden	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , angioødem ^{am} , lysfølsomhed ^{am}
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi ^{a,am} , hævede ankler ^{am}
Ikke almindelig	Myalgi ^{am} , muskelkrampe ^{am} , rygsmerter ^{am}
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt ^a , nedsat nyrefunktion ^a , vandladningsproblemer ^{am} , nykturi ^{am} , øget vandladningsfrekvens ^{am}
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Impotens ^{am} , gynækomasti ^{am}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed ^{am}
Ikke almindelig	Brystsmerter ^{am} , asteni ^{am} , smerte ^{am} , utilpashed ^{am}
Undersøgelser	
Almindelig	Hyperkaliæmi ^a
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer ^a , vægtøgning ^{am} , vægttab ^{am}
Sjælden	Fald i hæmoglobin ^a , fald i hæmatokrit ^a , forhøjet blodkreatinin ^a
Ikke kendt	Hyponatriæmi ^a

^c Bivirkning observeret ved Rasilamlo

^a Bivirkning observeret ved monoterapi med aliskiren

^{am} Bivirkning observeret ved monoterapi med amlodipin

*Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Den hyppigste indberettede bivirkning for Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, der opstod med en hyppighed, der var mindre end eller den samme som for de tilsvarende amlodipindoser, men større end for aliskiren:

**Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion;

***Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasilamlo, selv, hvor de ikke er set i kliniske undersøgelser.

Aliskiren

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. En del af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af andre lægemidler, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed), skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke erfaring med tilfælde af overdosering med Rasilamlo. De mest sandsynlige manifestationer for Rasilamlo vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis reflekt-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasilamlo, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hæve ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptions hastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlig virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere og amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister.

Rasilamlo

Anvendelsen af kombinationsbehandling med aliskiren og amlodipin kommer fra disse to lægemidlers virkning på forskellige, men komplementære systemer, som regulerer blodtrykket.

Calciumantagonister virker ved at hindre indtrængning af calcium ind i karvæggens vaskulære glatte muskelceller, og forhindrer derved glatte muskelcellers sammentrækning og vasokonstriktion.

Reninhæmmere holder renins enzymatiske aktivitet nede, og blokerer derved dannelsen af Angiotensin II, der er renin-angiotensin-aldosteron systemets (RAAS) største effektfaktor.

Angiotensin II medfører vasokonstriktion og reabsorption af natrium og vand. Herved hæmmer amlodipin direkte vasokonstriktion og nedsat vaskulær modstand, mens aliskiren ved at kontrollere Ang II dannelsen, også kan hæmme vasokonstriktion, og yderligere vender vand og saltbalancen til niveauer, der er nødvendige ved normotensive tilstande. Den kombinerede virkning af aliskiren og amlodipin på disse to centrale blodtryksregulerende faktorer (vasokonstriktion og RAAS-medierede hypertensiv virkning) giver en mere effektiv antihypertensiv virkning, end set med monoterapi.

Rasilamlo er undersøgt i et nogle aktiv- og placebokontrollerede studier og langtidsstudier, som samlet inkluderede 5.570 hypertensive patienter med mildt til moderat hypertension (diastolisk blodtryk mellem 90 mmHg og 109 mmHg).

Hos hypertensive patienter, som ikke var kontrolleret på behandling med de aktive stoffer som enkeltstofbehandling, gav administration af Rasilamlo en gang dagligt dosisafhængig klinisk relevant reduktion i både systolisk og diastolisk blodtryk.

Når Rasilamlo gives til patienter, hvis blodtryk ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med hverken aliskiren eller amlodipin, resulterede i større blodtryksreduktion efter en uges behandling end de enkelte stoffers behandling alene, og næsten maksimal virkning opnås efter fire ugers behandling.

I et studie med 820 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 18,0/13,1 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinationen med dosis 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduktioner end aliskiren 300 mg monoterapi. I en undergruppe på 584 patienter gav kombinationen af aliskiren og amlodipin en yderligere gennemsnitlig reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkerne 300/5 mg og 300/10 mg sammenlignet med aliskiren 300 mg (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 847 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 10 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, hvilket var statistisk større end for amlodipin 10 mg monoterapi. I en undergruppe på 549 patienter gav kombinationen af aliskiren/amlodipin yderligere reduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk på i gennemsnit 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for henholdsvis 150/10 mg og 300/10 mg styrkerne sammenlignet med amlodipin 10 mg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 545 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 5 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg en større blodtryksreduktion, end for de patienter der fortsat fik amlodipin 5 mg.

I et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, parallelgruppe faktorielt studie af 8 ugers varighed med 1.688 randomiserede patienter med mild til moderat hypertension, gav behandling med Rasilamlo ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg dosisafhængige, klinisk meningsfulde blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg med placebo, i en population af patienter med et gennemsnitligt blodtryk ved behandlingsstart (baseline-blodtryk) på 157,3/99,7 mmHg. Disse værdier var statistisk signifikante versus placebo og aliskiren, gældende for alle doser. Reduktionerne i blodtrykket med kombinationen blev opretholdt igennem hele det 24-timers doseringsinterval. I en undergruppe med 1.069 patienter, gav Rasilamlo gennemsnitlige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger, defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller endepunkt).

Sikkerheden af Rasilamlo er undersøgt i studier af op til et års varighed.

Gavnlige virkninger af Rasilamlo på samlet og kardiovaskulær mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Rasilamlo er givet til mere end 2.800 patienter i gennemførte kliniske afprøvninger, inklusive 372 patienter, der har fået det i et år eller længere. Ved behandling med Rasilamlo i doser op til 300 mg/10 mg var den samlede incidens af bivirkninger enslydende med stoffernes monoterapi. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Der var ingen nye bivirkninger, som opstod specifikt med Rasilamlo i tillæg til de kendte, som er forbundet med de individuelle monoterapier. I et dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie med 1.688 patienter med mildt til moderat hypertension blev behandlingen seponeret pga. en klinisk bivirkning hos 1,7 % af patienterne behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % af patienterne, der fik placebo.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet $p=0,0787$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % vs. 30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % vs. 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % vs. 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % vs. 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p -værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjertheinsufficiens.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasilamlo hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedad renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudedefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasilamlo i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold $C_{\max}$ med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisme skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Ved *steady state* kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanisme der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksponering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA -ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se "Transportere" ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3)

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakonzentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomodannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral indgivelse af Rasilamlo er tiden til middel peak-plasmakonzentrationen inden for 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheden og omfanget af absorptionen af Rasilamlo i fastende tilstand er lig dem for aliskiren og amlodipin, når det indgives som individuelle monoterapier. Et bioækvivalensstudie, der undersøger Rasilamlo efter indtagelse af lette måltider, er ikke udført.

Resultaterne fra et studie med føde, hvor der blev givet et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med 300 mg/10 mg fast dosiskombinationstablet viste, at føde reducerede hastigheden og omfanget af aliskirens absorption i den faste kombinationstablet svarende til størrelsen af virkningen ved aliskiren monoterapi. Tilsvarende, som ved monoterapi formuleringerne, havde føde ingen virkning på amlodipins farmakokinetik i den faste kombinationstablet.

Patientkarakteristika

Aliskiren

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50 % højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i $C_{\max}$ på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

Amlodipin

Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at være nedsat hos ældre patienter, resulterende i øget AUC og eliminationshalveringstid. Stigninger i AUC og eliminationshalveringstid hos patienter med hjerteinsufficiens var som forventet for patientgruppen i dette studie (se pkt. 4.4).

Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Studier hos unge dyr

Et toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 8 dage post-partum i 4 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret høj akut mortalitet (inden for timer) og svær morbiditet ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på mg/m^2 antaget for en voksen patient på 60 kg), hvor dødsårsagen ikke kunne fastslås og skete uden tegn eller prodromale symptomer. Forholdet mellem dødelig dosis på 100 mg/kg/dag og *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) på 30 mg/kg/dag er uventet lille.

Et andet toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 14 dage post-partum i 8 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret forsinket mortalitet ved 300 mg/kg/dag (8,5 gange MRHD baseret på mg/m^2 antaget for en voksen patient på 60 kg), uden at dødsårsagen kunne fastslås.

Der blev ikke observeret nogen effekt på adfærd eller reproduktionsevne for de overlevende unge rotter.

Plasma aliskiren-eksponering (AUC) hos 8 dage gamle rotter var næsten fire gange højere end hos 14 dage gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Plasma-eksponeringen for aliskiren hos 14 dage gamle rotter var mellem 85 og 387 gange højere end hos voksne rotter på 64 dage.

Et enkeltdosisstudie blev udført hos unge rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dage. Ingen mortalitet eller signifikant toksicitet blev observeret. Plasma-eksponeringen var ca. 100 gange højere hos 14 dage gamle rotter og 3 gange højere hos 21 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

Et mekanistisk studie blev udført for at undersøge forholdet mellem alder, aliskiren-eksponering og MDR1- og OATP2-ekspressionsmodning hos rotter. Resultaterne viste, at udviklingsmæssige ændringer i aliskiren-eksponeringen korrelerede med ontogenesen af transportermodning i jejunum, lever, nyrer og hjerne.

Aliskirens farmakokinetik blev undersøgt hos 8 til 28 dage gamle rotter ved intravenøs indgift af aliskiren på 3 mg/kg. Aliskiren-clearance steg aldersafhængigt. Clearance hos 8 eller 14 dage gamle rotter var sammenlignelige, men ved disse aldre var clearance kun omkring 23 % af clearance hos 21 dage gamle rotter og 16 % af clearance hos 28 dage gamle rotter.

Disse studier indikerer, at ekstremt høj aliskiren-eksponering (>400 gange højere hos 8 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høj akut toksicitet hos unge rotter skyldes umodent MDR1, hvilket antyder, at der hos pædiatriske patienter med umodent MDR1 muligvis kan forekomme overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m^2). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatismer og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Rasilamlo

Prækliniske sikkerhedsstudier har vist, at kombinationen af aliskiren og amlodipin er veltolereret hos rotter. Hændelserne fra et 2- og 13 ugers oral toksicitetstudie i rotter var tilsvarende dem set med aliskiren og amlodipin, når begge stoffer gives alene. Der blev ikke set nye toksiciteter eller øget alvorlighed af toksiciteterne, som kunne forbindes med nogle af stofferne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/PCTFE – Alu blister:
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

Multipakninger indeholdende 280 tabletter (20 pakninger af 14).

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:

Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.

Enkeltdosispakning (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.

Enkeltdoserede multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49) og 280 tabletter (20 pakninger af 14).

Ikke alle pakningsstørrelser og styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/015-028

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet.

Mørkegul, udadbuet, oval tablet med facetslebne kanter præget med "T11" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasilamlo er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin anvendt alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilamlo er én tablet daglig.

Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og effekten er nær maksimal efter ca. 4 uger. Hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret efter 4 til 6 ugers behandling, kan dosis øges til den maksimale dosis på 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Rasilamlo kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Dosering til patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin monoterapi

Rasilamlo 300 mg/5 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren 300 mg alene eller med Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Hvis en patient får dosisbegrænsende bivirkninger af en af komponenterne alene, kan patienten skiftes til Rasilamlo, der indeholder en lavere dosis af denne komponent, for at opnå samme blodtryksnænkning.

Det kan anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant og i overensstemmelse med ovenstående dosering, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion; der skal derfor udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre (over 65 år)

Der er begrænset erfaring med Rasilamlo specielt til patienter på 75 år eller ældre. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed over for disse patienter. Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population

Rasilamlos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Rasilamlo er kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af sikkerhedsproblemer med hensyn til potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med noget vand. Rasilamlo bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilamlo bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f. eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug af Rasilamlo sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.
- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør Rasilamlo seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for aliskiren til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasilamlo i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilamlo, ellers skal behandlingen indledes under nøje klinisk overvågning. Hos patienter med ukompliceret hypertension, behandlet med Rasilamlo i korttids-, kontrollerede undersøgelser, var forekomsten af hypotension lav (0,2 %).

Nedsat nyrefunktion

Aliskiren er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasilamlo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, skal der udvises forsigtighed, når Rasilamlo gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroid anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasilamlo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilamlo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktiske reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasilamlo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilamlo kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år.

Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen fra 6 år og op til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasilamlo

Der er ikke udført interaktionsstudier for Rasilamlo med andre lægemidler. Information om interaktionsstudier med andre lægemidler kendt fra de individuelle aktive substanser, er derfor beskrevet i dette afsnit.

Samtidig administration af aliskiren og amlodipin viser ikke betydningsfulde ændringer i den farmakokinetiske eksponering (AUC) og maksimale koncentration ($C_{\max}$) ved steady state for nogle af komponenterne hos raske frivillige.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

– *Potente P-gp-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

– *Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter*

Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarmkanalen, forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapisvigt bør frugtjuice ikke tages sammen med Rasilamlo. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med Rasilamlo.

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed ved samtidig brug

– Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

– Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

– Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

– Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

– Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

– *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

– *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes. Indtagelse af aliskiren sammen med frugtjuice eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, bør undgås.

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

– *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

– *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

– *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med frugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

– *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakonzentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

– *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakonzentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

– *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

– *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

– Amlodipins blodtrykssænkende virkning øger den blodtrykssænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

– Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

– I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraseption til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasilamlo, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasilamlo ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Rasilamlo bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasilamlo er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasilamlo således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Da der er utilstrækkelig/manglende information om udskillelse af aliskiren og amlodipin i human mælk eller brystmælk fra dyr, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Det frarådes derfor kvinder, der ammer, at bruge Rasilamlo.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Rasilamlo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasilamlo.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasilamlo.

Amlodipin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rasilamlos sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasilamlo og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren og amlodipin. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasilamlo til patienter på 75 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger ved Rasilamlo er hypotension og perifert ødem. Bivirkninger, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkluderet i tabellen over bivirkninger, kan forekomme med Rasilamlo.

Tabel over bivirkninger:

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældn ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er observeret ved Rasilamlo eller ved monoterapi af en eller begge komponenter, er inkluderet i tabellen herunder. For bivirkninger, der er observeret med mere end en komponent af en fast-dosis kombination, er den højeste frekvens anført i tabellen nedenfor.

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner ^a , overfølsomhedsreaktioner ^a
Meget sjælden	Allergiske reaktioner ^{am}
Metabolisme og ernæring	
Meget sjælden	Hyperglykæmi ^{am}
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed ^{am} , humørsvingninger (inklusive angst) ^{am} , depression ^{am}
Sjælden	Forvirring ^{am}
Nervesystemet	
Almindelig	Døsighed ^{am} , hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen) ^{am}
Ikke almindelig	Tremor ^{am} , smagsforstyrrelser ^{am} , synkope ^{am} , hypæstesi ^{am} , paræstesi ^{am}
Meget sjælden	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Øjne	
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) ^{am}
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus ^{am}
Ikke kendt	Vertigo ^a
Hjerte	
Almindelig	Svimmelhed ^{a,am} , palpitationer ^{a,am} , perifert ødem ^{c,a,am*}
Meget sjælden	Myokardieinfarkt ^{am} , arytm (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) ^{am}
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Ansigtørødme ^{am} , hypotension ^{c,a,am}
Meget sjælden	Vaskulitis ^{am}
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø ^{a,am} , rhinitis ^{am} , hoste ^{a,am}
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré ^a , abdominalsmerter ^{am} , kvalme ^{a,am}
Ikke almindelig	Opkastning ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse) ^{am} , mundtørhed ^{am}
Meget sjælden	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever og galdeveje	
Meget sjælden	Hepatitis ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , forhøjede leverenzzymer (mest i forbindelse med kolestase) ^{am}
Ikke kendt	Leverforstyrrelser ^{a,**} , leversvigt ^{a,***}

Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ^a , bivirkninger fra mundslimhinden ^a , udslæt ^{a,am} , kløe ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopeci ^{am} , purpura ^{am} , misfarvning af huden ^{am} , hyperhidrose ^{am} , eksantem ^{am}
Sjælden	Angioødem ^a , erytem ^a
Meget sjælden	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , angioødem ^{am} , lysfølsomhed ^{am}
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi ^{a,am} , hævede ankler ^{am}
Ikke almindelig	Myalgi ^{am} , muskelkrampe ^{am} , rygsmerter ^{am}
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt ^a , nedsat nyrefunktion ^a , vandladningsproblemer ^{am} , nykturi ^{am} , øget vandladningsfrekvens ^{am}
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Impotens ^{am} , gynækomasti ^{am}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed ^{am}
Ikke almindelig	Brystmerter ^{am} , asteni ^{am} , smerte ^{am} , utilpashed ^{am}
Undersøgelser	
Almindelig	Hyperkaliæmi ^a
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer ^a , vægtøgning ^{am} , vægttab ^{am}
Sjælden	Fald i hæmoglobin ^a , fald i hæmatokrit ^a , forhøjet blodkreatinin ^a
Ikke kendt	Hyponatriæmi ^a

^c Bivirkning observeret ved Rasilamlo

^a Bivirkning observeret ved monoterapi med aliskiren

^{am} Bivirkning observeret ved monoterapi med amlodipin

*Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Den hyppigste indberettede bivirkning for Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, der opstod med en hyppighed, der var mindre end eller den samme som for de tilsvarende amlodipindoser, men større end for aliskiren:

**Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion;

***Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasilamlo, selv, hvor de ikke er set i kliniske undersøgelser.

Aliskiren

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. En del af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af andre lægemidler, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed), skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke erfaring med tilfælde af overdosering med Rasilamlo. De mest sandsynlige manifestationer for Rasilamlo vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis reflekt-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasilamlo, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hæve ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptionshastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlig virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere og amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister.

Rasilamlo

Anvendelsen af kombinationsbehandling med aliskiren og amlodipin kommer fra disse to lægemidlers virkning på forskellige, men komplementære systemer, som regulerer blodtrykket.

Calciumantagonister virker ved at hindre indtrængning af calcium ind i karvæggens vaskulære glatte muskelceller, og forhindrer derved glatte muskelcellers sammentrækning og vasokonstriktion.

Reninhæmmere holder renins enzymatiske aktivitet nede, og blokerer derved dannelsen af Angiotensin II, der er renin-angiotensin-aldosteron systemets (RAAS) største effektfaktor.

Angiotensin II medfører vasokonstriktion og reabsorption af natrium og vand. Herved hæmmer amlodipin direkte vasokonstriktion og nedsat vaskulær modstand, mens aliskiren ved at kontrollere Ang II dannelsen, også kan hæmme vasokonstriktion, og yderligere vender vand og saltbalancen til niveauer, der er nødvendige ved normotensive tilstande. Den kombinerede virkning af aliskiren og amlodipin på disse to centrale blodtryksregulerende faktorer (vasokonstriktion og RAAS-medierede hypertensiv virkning) giver en mere effektiv antihypertensiv virkning, end set med monoterapi.

Rasilamlo er undersøgt i et nogle aktiv- og placebokontrollerede studier og langtidsstudier, som samlet inkluderede 5.570 hypertensive patienter med mildt til moderat hypertension (diastolisk blodtryk mellem 90 mmHg og 109 mmHg).

Hos hypertensive patienter, som ikke var kontrolleret på behandling med de aktive stoffer som enkeltstofbehandling, gav administration af Rasilamlo en gang dagligt dosisafhængig klinisk relevant reduktion i både systolisk og diastolisk blodtryk.

Når Rasilamlo gives til patienter, hvis blodtryk ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med hverken aliskiren eller amlodipin, resulterede i større blodtryksreduktion efter en uges behandling end de enkelte stoffers behandling alene, og næsten maksimal virkning opnås efter fire ugers behandling.

I et studie med 820 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 18,0/13,1 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinationen med dosis 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduktioner end aliskiren 300 mg monoterapi. I en undergruppe på 584 patienter gav kombinationen af aliskiren og amlodipin en yderligere gennemsnitlig reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkerne 300/5 mg og 300/10 mg sammenlignet med aliskiren 300 mg (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 847 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 10 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, hvilket var statistisk større end for amlodipin 10 mg monoterapi. I en undergruppe på 549 patienter gav kombinationen af aliskiren/amlodipin yderligere reduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk på i gennemsnit 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for henholdsvis 150/10 mg og 300/10 mg styrkerne sammenlignet med amlodipin 10 mg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 545 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 5 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg en større blodtryksreduktion, end for de patienter der fortsat fik amlodipin 5 mg.

I et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, parallelgruppe faktoriel studie af 8 ugers varighed med 1.688 randomiserede patienter med mild til moderat hypertension, gav behandling med Rasilamlo ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg dosisafhængige, klinisk meningsfulde blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg med placebo, i en population af patienter med et gennemsnitligt blodtryk ved behandlingsstart (baseline-blodtryk) på 157,3/99,7 mmHg. Disse værdier var statistisk signifikante versus placebo og aliskiren, gældende for alle doser. Reduktionerne i blodtrykket med kombinationen blev opretholdt igennem hele det 24-timers doseringsinterval. I en undergruppe med 1.069 patienter, gav Rasilamlo gennemsnitlige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger, defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller endepunkt).

Sikkerheden af Rasilamlo er undersøgt i studier af op til et års varighed.

Gavnlige virkninger af Rasilamlo på samlet og kardiovaskulær mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Rasilamlo er givet til mere end 2.800 patienter i gennemførte kliniske afprøvninger, inklusive 372 patienter, der har fået det i et år eller længere. Ved behandling med Rasilamlo i doser op til 300 mg/10 mg var den samlede incidens af bivirkninger enslydende med stoffernes monoterapi. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Der var ingen nye bivirkninger, som opstod specifikt med Rasilamlo i tillæg til de kendte, som er forbundet med de individuelle monoterapier. I et dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie med 1.688 patienter med mildt til moderat hypertension blev behandlingen seponeret pga. en klinisk bivirkning hos 1,7 % af patienterne behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % af patienterne, der fik placebo.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet $p=0,0787$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % vs. 30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % vs. 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % vs. 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % vs. 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p -værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjertheinsufficiens.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasilamlo hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedad renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudedefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasilamlo i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold $C_{\max}$ med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisme skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektivt AUC og $C_{\max}$. Ved *steady state* kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanismen der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksponering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA -ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se "Transportere" ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3)

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakoncentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomodannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral indgivelse af Rasilamlo er tiden til middel peak-plasmakoncentrationen inden for 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheden og omfanget af absorptionen af Rasilamlo i fastende tilstand er lig dem for aliskiren og amlodipin, når det indgives som individuelle monoterapier. Et bioækvivalensstudie, der undersøger Rasilamlo efter indtagelse af lette måltider, er ikke udført.

Resultaterne fra et studie med føde, hvor der blev givet et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med 300 mg/10 mg fast dosiskombinationstablet viste, at føde reducerede hastigheden og omfanget af aliskirens absorption i den faste kombinationstablet svarende til størrelsen af virkningen ved aliskiren monoterapi. Tilsvarende, som ved monoterapi formuleringerne, havde føde ingen virkning på amlodipins farmakokinetik i den faste kombinationstablet.

Patientkarakteristika

Aliskiren

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50 % højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i $C_{\max}$ på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

Amlodipin

Tiden til maksimal plasmakonzentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at være nedsat hos ældre patienter, resulterende i øget AUC og eliminationshalveringstid. Stigninger i AUC og eliminationshalveringstid hos patienter med hjerteinsufficiens var som forventet for patientgruppen i dette studie (se pkt. 4.4).

Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagent potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Studier hos unge dyr

Et toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 8 dage post-partum i 4 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret høj akut mortalitet (inden for timer) og svær morbiditet ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på mg/m² antaget for en voksen patient på 60 kg), hvor dødsårsagen ikke kunne fastslås og skete uden tegn eller prodromale symptomer. Forholdet mellem dødelig dosis på 100 mg/kg/dag og *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) på 30 mg/kg/dag er uventet lille.

Et andet toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 14 dage post-partum i 8 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret forsinket mortalitet ved 300 mg/kg/dag (8,5 gange MRHD baseret på mg/m² antaget for en voksen patient på 60 kg), uden at dødsårsagen kunne fastslås.

Der blev ikke observeret nogen effekt på adfærd eller reproduktionsevne for de overlevende unge rotter.

Plasma aliskiren-eksponering (AUC) hos 8 dage gamle rotter var næsten fire gange højere end hos 14 dage gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Plasma-eksponeringen for aliskiren hos 14 dage gamle rotter var mellem 85 og 387 gange højere end hos voksne rotter på 64 dage.

Et enkeltdosisstudie blev udført hos unge rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dage. Ingen mortalitet eller signifikant toksicitet blev observeret. Plasma-eksponeringen var ca. 100 gange højere hos 14 dage gamle rotter og 3 gange højere hos 21 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

Et mekanistisk studie blev udført for at undersøge forholdet mellem alder, aliskiren-eksponering og MDR1- og OATP2-ekspressionsmodning hos rotter. Resultaterne viste, at udviklingsmæssige ændringer i aliskiren-eksponeringen korrelerede med ontogenesen af transportermodning i jejunum, lever, nyrer og hjerne.

Aliskirens farmakokinetik blev undersøgt hos 8 til 28 dage gamle rotter ved intravenøs indgift af aliskiren på 3 mg/kg. Aliskiren-clearance steg aldersafhængigt. Clearance hos 8 eller 14 dage gamle rotter var sammenlignelige, men ved disse aldre var clearance kun omkring 23 % af clearance hos 21 dage gamle rotter og 16 % af clearance hos 28 dage gamle rotter.

Disse studier indikerer, at ekstremt høj aliskiren-eksponering (>400 gange højere hos 8 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høj akut toksicitet hos unge rotter skyldes umodent MDR1, hvilket antyder, at der hos pædiatriske patienter med umodent MDR1 muligvis kan forekomme overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatider og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Rasilamlo

Prækliniske sikkerhedsstudier har vist, at kombinationen af aliskiren og amlodipin er veltolereret hos rotter. Hændelserne fra et 2- og 13 ugers oral toksicitetstudie i rotter var tilsvarende dem set med aliskiren og amlodipin, når begge stoffer gives alene. Der blev ikke set nye toksiciteter eller øget alvorlighed af toksiciteterne, som kunne forbindes med nogle af stofferne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talcum
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/PCTFE – Alu blister:
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

Multipakninger indeholdende 280 tabletter (20 pakninger af 14).

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:

Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.

Enkeltdosispakning (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.

Enkeltdoserede multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49) og 280 tabletter (20 pakninger af 14).

Ikke alle pakningsstørrelser og styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/029-042

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet.

Brungul, udadbuet, oval tablet med facetslebne kanter præget med "T12" på den ene side og "NVR" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rasilamlo er indiceret til behandling af essentiel hypertension hos voksne patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin anvendt alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af Rasilamlo er én tablet daglig.

Den antihypertensive virkning viser sig inden for 1 uge, og effekten er nær maksimal efter ca. 4 uger. Hvis blodtrykket forbliver ukontrolleret efter 4 til 6 ugers behandling, kan dosis øges til den maksimale dosis på 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Dosis bør individualiseres og skal justeres i henhold til patientens kliniske respons.

Rasilamlo kan administreres sammen med andre antihypertensive lægemidler dog ikke i kombination med angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmere eller angiotensin-II receptorblokkere (ARB) hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Dosering til patienter, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren eller amlodipin monoterapi

Rasilamlo 300 mg/10 mg kan gives til patienter, hvis blodtryk ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med aliskiren 300 mg eller amlodipin 10 mg alene eller med Rasilamlo 150 mg/10 mg eller med Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Hvis en patient får dosisbegrænsende bivirkninger af en af komponenterne alene, kan patienten skiftes til Rasilamlo, der indeholder en lavere dosis af denne komponent, for at opnå samme blodtryksnænkning.

Det kan anbefales at foretage individuel dosistitrering med de enkelte komponenter, inden der skiftes til den faste kombination. Når det er klinisk relevant og i overensstemmelse med ovenstående dosering, kan et direkte skift fra monoterapi til den faste kombination overvejes.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der kræves ingen justering af initialdosis for patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (GFR på henholdsvis 89-60 ml/min/1,73 m² og 59-30 ml/min/1,73 m², se pkt. 4.4 og 5.2). Rasilamlo anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m²).

Nedsat leverfunktion

Amlodipindosis er ikke fastlagt til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Amlodipins farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion; der skal derfor udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre (over 65 år)

Der er begrænset erfaring med Rasilamlo specielt til patienter på 75 år eller ældre. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed over for disse patienter. Til ældre patienter er den anbefalede initialdosis af aliskiren 150 mg. Hos størstedelen af de ældre patienter er der ikke set klinisk relevant ekstra blodtryksreduktion ved at øge dosis til 300 mg.

Pædiatrisk population

Rasilamlos sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Rasilamlo er kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år på grund af sikkerhedsproblemer med hensyn til potentiel overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Administration

Oral anvendelse. Tabletterne skal synkes hele med noget vand. Rasilamlo bør tages med et let måltid én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Indtagelse af frugtjuice og/eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) sammen med Rasilamlo bør undgås (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller andre dihydropyridinderivater.
- Angioødem forårsaget af aliskiren i anamnesen.
- Arvelig eller idiopatisk angioødem.
- 2. og 3. trimester af graviditet (se pkt. 4.6).
- Samtidig brug af aliskiren med ciclosporin eller itraconazol, to yderst potente P-glykoprotein-(P-gp)-hæmmere, eller andre potente P-gp-hæmmere (f. eks. quinidin), er kontraindiceret (se pkt. 4.5).
- Samtidig brug af Rasilamlo sammen med en ACE-hæmmer eller en ARB er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se pkt. 4.5 og 5.1).
- Svær hypotension.
- Shock (inklusive kardiogen shock).
- Obstruktion af venstre ventrikels udløb (fx høj grad af aortastenose).
- Hæmodynamisk ustabil hjertesvigt efter akut myokardie infarkt.
- Børn fra fødslen og op til 2 år (se pkt. 4.2 og 5.3).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Ved alvorlig og vedvarende diarré bør Rasilamlo seponeres (se pkt. 4.8).

Som med andre antihypertensive lægemidler kan kraftig sænkning af blodtrykket hos patienter med iskæmisk kardiopati eller iskæmisk kardiovaskulær sygdom resultere i et myokardieinfarkt eller slagtilfælde.

Amlodipins sikkerhed og effekt ved hypertensiv krise er ikke klarlagt.

Dobbelt hæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Der er rapporteret hypotension, synkope, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktionen (herunder akut nyresvigt) hos følsomme patienter, specielt ved anvendelse af flere lægemidler, der påvirker dette system (se pkt. 5.1). Dobbelt hæmning af RAAS ved kombination af aliskiren med en ACE-hæmmer eller en ARB frarådes derfor. Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.

Hjertesvigt

Calciumantagonister, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjertesvigt, da de kan øge risikoen for nye kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Der er ingen tilgængelige data med hensyn til mortalitet og morbiditet for aliskiren til patienter med hjertesvigt (se pkt. 5.1).

Der skal udvises forsigtighed, når aliskiren anvendes til patienter med hjertesvigt, der behandles med furosemid eller torasemid (se pkt. 4.5).

Risiko for symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension kan forekomme hos patienter i behandling med Rasilamlo i følgende tilfælde:

- Patienter med markant væskemangel eller patienter med natriummangel (fx patienter, der får høje doser diuretika) eller
- Anvendelse af aliskiren sammen med andre stoffer, der virker på RAAS.

Væske- og natriummangel bør korrigeres før administration af Rasilamlo, ellers skal behandlingen indledes under nøje klinisk overvågning. Hos patienter med ukompliceret hypertension, behandlet med Rasilamlo i korttids-, kontrollerede undersøgelser, var forekomsten af hypotension lav (0,2 %).

Nedsat nyrefunktion

Aliskiren er ikke undersøgt i kliniske studier med hypertensive patienter, der har svært nedsat nyrefunktion (serumkreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ eller $1,70 \text{ mg/dl}$ hos kvinder og $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ eller $2,00 \text{ mg/dl}$ hos mænd og/eller estimeret GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), tidligere dialyse, nefrotisk syndrom eller renovaskulær hypertension. Rasilamlo frarådes til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, skal der udvises forsigtighed, når Rasilamlo gives til patienter, der er prædisponerede for renal dysfunktion som hypovolæmi (fx pga. blodtab, alvorlig eller vedvarende diarré, vedvarende opkastning), hjertelidelse, leverlidelse, diabetes mellitus eller nyrelidelse. Akut nyresvigt, som var reversibel ved seponering af behandlingen, er efter markedsføring rapporteret hos risikopatienter, som fik aliskiren. Hvis der opstår tegn på nyresvigt, skal aliskirenbehandling afbrydes med det samme.

Der er efter markedsføringen set stigning i serumkalium med aliskiren: denne stigning kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, der virker på RAAS, eller ved samtidig brug af non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID'er). Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktionen inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Nedsat leverfunktion

Halveringstiden af amlodipin er forlænget og AUC større hos patienter med nedsat leverfunktion; der kan ikke gives nogen anbefaling vedrørende dosering. Der skal udvises forsigtighed, hvis Rasilamlo administreres til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Aorta- og mitralklapstenose, obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati

Som ved andre vasodilatorer skal der udvises særlig forsigtighed over for patienter, der lider af aorta- eller mitralklapstenose eller hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati.

Nyrearteriestenose

Der er ingen tilgængelige kontrollerede kliniske data om brug af Rasilamlo til patienter med unilateral eller bilateral nyrearteriestenose eller brug af Rasilamlo til patienter med stenose i en enkelt nyre. Der er dog ligesom for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, en øget risiko for nyreinsufficiens, inklusive akut nyresvigt, når patienter med nyrearteriestenose behandles med aliskiren. Derfor skal der udvises forsigtighed hos disse patienter. Hvis der opstår nyresvigt, skal behandlingen afbrydes.

Anafylaktisk reaktioner og angioødem

Der er set anafylaktiske reaktioner under behandling med aliskiren efter markedsføring (se pkt. 4.8). Som ved andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, er angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge), blevet rapporteret hos patienter, som behandles med aliskiren.

Et antal af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde optrådt efter brug af anden medicin, der kan forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (angiotensin-konverteringsenzym-hæmmere eller angiotensin-receptorblokkere) (se pkt. 4.8).

Efter markedsføring er der set angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er (se pkt. 4.8).

Der skal udvises særlig forsigtighed hos patienter disponeret for allergi.

Patienter med angioødem i anamnesen kan have en øget risiko for angioødem under behandling med aliskiren (se pkt. 4.3 og 4.8). Der skal derfor udvises forsigtighed, når aliskiren ordineres til patienter med angioødem i anamnesen, og disse patienter skal følges tæt under behandlingen, især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.8).

Hvis anafylaktiske reaktioner eller angioødem opstår, skal Rasilamlo seponeres med det samme, og der skal iværksættes relevant behandling og monitorering, indtil komplet og vedvarende ophævelse af tegn og symptomer er indtrådt. Patienter skal informeres om at kontakte læge, hvis de udvikler tegn på allergiske reaktioner, specielt vejrtrækningsproblemer eller synkebesvær, hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber eller tunge. Hvis tunge, glottis eller svælg er involveret, skal der gives adrenalin. Yderligere skal der tages de nødvendige forholdsregler for at opretholde frie luftveje.

Pædiatrisk population

Aliskiren er et *P-glykoprotein* (P-gp)-substrat, og der kan muligvis forekomme overeksponering for aliskiren hos børn med umodent P-gp-lægemiddeltransportsystem. Alderen, hvor transportsystemet er modent, kan ikke fastsættes (se pkt. 5.2 og 5.3). Derfor er Rasilamlo kontraindiceret hos børn fra fødslen og op til 2 år og bør ikke anvendes til børn i alderen fra 2 år og op til 6 år.

Begrænsede sikkerhedsdata er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie med aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen fra 6 år og op til 18 år (se pkt. 4.8 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Information om interaktioner med Rasilamlo

Der er ikke udført interaktionsstudier for Rasilamlo med andre lægemidler. Information om interaktionsstudier med andre lægemidler kendt fra de individuelle aktive substanser, er derfor beskrevet i dette afsnit.

Samtidig administration af aliskiren og amlodipin viser ikke betydningsfulde ændringer i den farmakokinetiske eksponering (AUC) og maksimale koncentration ($C_{\max}$) ved steady state for nogle af komponenterne hos raske frivillige.

Information om interaktioner med aliskiren

Kontraindiceret (se pkt. 4.3)

– *Potente P-gp-hæmmere*

Et interaktionsstudie med raske personer, hvor dosis blev administreret en gang, viste, at ciclosporin (200 og 600 mg) øger $C_{\max}$ af 75 mg aliskiren cirka 2,5 gange og AUC cirka 5 gange. Forøgelsen kan være større for højere aliskirendoser. Hos raske personer øger itraconazol (100 mg) AUC og $C_{\max}$ af aliskiren (150 mg) henholdsvis 6,5 gange og 5,8 gange. Derfor er samtidig administration af aliskiren og potente P-gp-hæmmere kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Anbefales ikke (se pkt. 4.2)

– *Frugtjuice og drikkevarer indeholdende planteekstrakter*

Indtagelse af frugtjuice sammen med aliskiren resulterede i en reduktion i AUC og $C_{\max}$ for aliskiren. Indtagelse af grapefrugtjuice sammen med 150 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 61 %, og indtagelse sammen med 300 mg aliskiren resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på 38 %. Indtagelse af appelsin- eller æblejuice sammen med aliskiren 150 mg resulterede i en reduktion i AUC for aliskiren på hhv. 62 % eller 63 %. Det er sandsynligt, at denne reduktion skyldes hæmning af organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren i mave-tarmkanalen, forårsaget af frugtjuice. På grund af risiko for terapisvigt bør frugtjuice ikke tages sammen med Rasilamlo. Virkningen af drikkevarer indeholdende planteekstrakter (inklusive urteteer) på absorptionen af aliskiren er ikke undersøgt. Imidlertid er stoffer, der potentielt kan hæmme organisk anion-transport-polypeptid-medieret optagelse af aliskiren, i vid udstrækning til stede i frugt, grøntsager og mange andre planteprodukter. Derfor bør drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, ikke indtages sammen med Rasilamlo.

Dobbelt RAAS-blokade med aliskiren, ARB'er eller ACE-hæmmere

Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af RAAS ved kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, ARB'er eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, apopleksi, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Forsigtighed ved samtidig brug

– Interaktioner med P-gp

I prækliniske studier er det vist, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og biliære udskillelse (se pkt. 5.2). Rifampicin, som er en P-gp-induktor, nedsatte aliskirens biotilgængelighed med omkring 50 % i et klinisk studie. Andre induktorer af P-gp (prikbladet perikum) kan muligvis nedsætte aliskirens biotilgængelighed. Selvom det ikke er blevet undersøgt for aliskiren, er det kendt, at P-gp også kontrollerer optagelsen af et stort udvalg af substrater i væv, og P-gp kan øge væv:plasma-koncentrationsforholdet. Derfor kan P-gp-induktorer muligvis øge vævskoncentrationen mere end plasmakoncentrationen. Muligheden for lægemiddelinteraktioner ved P-gp's bindingssted vil sandsynligvis afhænge af, i hvor stor udstrækning denne transportør hæmmes.

– Moderate P-gp-hæmmere

Administration af ketoconazol (200 mg) eller verapamil (240 mg) sammen med aliskiren (300 mg) resulterede i henholdsvis 76 % og 97 % stigning i aliskirens AUC. Ændring af aliskirens plasmaniveau ved tilstedeværelse af ketoconazol eller verapamil forventes at ligge inden for det område, der ville være opnået, hvis aliskirendosis blev fordoblet. Aliskirendoser på op til 600 mg eller det dobbelte af den højeste anbefalede terapeutiske dosis er fundet at være veltolererede i kontrollerede kliniske studier. Prækliniske studier tyder på, at samtidig administration af aliskiren og ketoconazol øger aliskirens gastrointestinale absorption og mindsker den biliære udskillelse. Der skal derfor udvises forsigtighed, hvis aliskiren gives sammen med ketoconazol, verapamil eller andre moderate P-gp-hæmmere (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

– Lægemidler, som påvirker serumkalium

Samtidig brug af andre stoffer, som påvirker RAAS, af NSAID eller af stoffer, som øger serumkalium (fx kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger, heparin), kan medføre stigning i serumkalium. Der bør udvises forsigtighed, hvis samtidig administration af et stof, som påvirker serumkalium, skønnes nødvendig.

– Non-steroide anti-inflammatoriske lægemidler (NSAID)

Som for andre lægemidler, der virker på renin-angiotensin-aldosteron-systemet, kan NSAID reducere aliskirens antihypertensive effekt. Hos visse patienter med påvirket nyrefunktion (dehydrerede patienter eller ældre patienter) kan samtidig administration af aliskiren og NSAID medføre en yderligere forværring af nyrefunktionen, inklusive risiko for akut nyresvigt, som sædvanligvis er reversibel. Kombination af aliskiren og NSAID kræver derfor forsigtighed, især hos ældre patienter.

– Furosemid og torasemid

Samtidig oral administration af aliskiren og furosemid havde ingen effekt på aliskirens farmakokinetik, men reducerede eksponeringen af furosemid med 20-30 % (effekten af aliskiren på furosemid, administreret intramuskulært eller intravenøst, er ikke blevet undersøgt). Efter gentagne furosemiddoser (60 mg/dag), administreret samtidig med aliskiren (300 mg/dag) til patienter med hjertesvigt, var udskillelsen af natrium i urinen og urinvoluminet reduceret med henholdsvis 31 % og 24 % i de første 4 timer, sammenlignet med furosemid alene. Gennemsnitsvægten af patienter i samtidig behandling med furosemid og 300 mg aliskiren (84,6 kg) var højere end vægten af patienter behandlet med furosemid alene (83,4 kg). Der blev observeret mindre ændringer i furosemids farmakokinetik og effekt ved aliskiren 150 mg/dag.

De kliniske data indikerede ikke, at der blev anvendt højere doser af torasemid ved samtidig behandling med aliskiren. Den renale udskillelse af torasemid vides at være medieret af organisk anion-transportere (OAT). Aliskiren udskilles minimalt gennem nyrerne, og kun 0,6 % af aliskirendosis genfindes i urinen efter oral administration (se pkt. 5.2). Aliskiren kan dog potentielt reducere plasmakoncentrationen af torasemid ved at interferere med absorptionsprocessen, da aliskiren er vist at være substrat for det organisk anion-transporterende polypeptid 1A2 (OATP1A2) (se interaktion med hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)).

Hos patienter, der behandles med både aliskiren og oral furosemid eller torasemid, anbefales det derfor at monitorere virkningen af furosemid eller torasemid ved initiering og justering af furosemid-, torasemid- eller aliskirenbehandling for at undgå ændringer i det ekstracellulære væskevolumen og potentielle situationer med volumen-overload (se pkt. 4.4).

– *Warfarin*

Effekten af aliskiren på warfarins farmakokinetik er ikke blevet evalueret.

– *Fødeindtagelse*

Måltider (med højt eller lavt fedtindhold) reducerer absorptionen af aliskiren betragteligt (se pkt. 4.2). Tilgængelige kliniske data tyder ikke på en additiv effekt af forskellige typer af mad og/eller drikkevarer. Imidlertid er potentialet for nedsat biotilgængelighed af aliskiren pga. en additiv effekt ikke undersøgt og kan derfor ikke udelukkes. Indtagelse af aliskiren sammen med frugtjuice eller drikkevarer indeholdende planteekstrakter, inklusive urteteer, bør undgås.

Ingen interaktioner

- Stoffer, som er undersøgt i kliniske farmakokinetiske studier med aliskiren, inkluderer acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hydrochlortiazid. Der er ikke identificeret nogen interaktioner.
- Administration af aliskiren sammen med enten metformin (↓28 %), amlodipin (↑29 %) eller cimetidin (↑19 %) resulterede i ændring af $C_{\max}$ eller AUC for aliskiren på mellem 20 % og 30 %. Ved administration sammen med atorvastatin steg AUC og $C_{\max}$ for aliskiren ved *steady state* med 50 %. Samtidig administration af aliskiren havde ingen signifikant indvirkning på atorvastatins, metformins eller amlodipins farmakokinetik. Dosisjustering af aliskiren eller disse samtidigt administrerede lægemidler er derfor ikke nødvendig.
- Aliskiren kan nedsætte biotilgængeligheden af digoxin og verapamil i let grad.

– *Interaktioner med CYP*

Aliskiren hæmmer ikke CYP-isoenzymer (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren inducerer ikke CYP3A4. Det forventes derfor ikke, at aliskiren påvirker den systemiske eksponering af stoffer, som hæmmer, inducerer eller metaboliseres af disse enzymer. Aliskiren metaboliseres minimalt af CYP-enzymet. Derfor forventes ingen interaktioner på grund af hæmning eller induktion af CYP-isoenzymer. CYP3A4-hæmmere påvirker dog ofte også P-gp. Øget aliskiren-eksponering ved samtidig administration af CYP3A4-hæmmere, som også hæmmer P-gp, kan derfor forventes (se også andre afsnit om P-gp-interaktioner i pkt. 4.5).

– *P-gp-substrater og svage P-gp-hæmmere*

Der er ikke observeret nogen relevante interaktioner med atenolol, digoxin, amlodipin eller cimetidin. Ved samtidig administration af aliskiren (300 mg) og atorvastatin (80 mg) blev AUC og $C_{\max}$ for aliskiren øget med 50 % ved *steady state*. I forsøgsdyr er det blevet vist, at P-gp har stor indflydelse på aliskirens biotilgængelighed. Inducere af P-gp (perikon, rifampicin) kan derfor nedsætte biotilgængeligheden af aliskiren.

– *Hæmmere af organisk anion-transporterende polypeptid (OATP)*

Prækliniske studier tyder på, at aliskiren kan være et substrat for organisk anion-transporterende polypeptider. Der er derfor risiko for interaktion mellem hæmmere af OATP og aliskiren, hvis de administreres samtidigt (se interaktion med frugtjuice).

Information om interaktioner med amlodipin

Andre lægemidlers virkning på amlodipin

Forsigtighed ved samtidig brug

– *CYP3A4-hæmmere*

Samtidig administration af kraftige eller moderate CYP3A4-hæmmere (proteasehæmmere, svampemidler af azoltypen, makrolider som fx erythromycin og clarithromycin samt verapamil og diltiazem) kan give anledning til signifikant stigning i amlodipins plasmakonzentration. Det kliniske udtryk af disse farmakokinetiske variationer kan være mere udtalt hos ældre. Monitorering og dosisjustering kan være nødvendig.

– *CYP3A4-inducere*

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af CYP3A4-induktorer på amlodipin. Samtidig administration af CYP3A4-induktorer (fx rifampicin, perikon) kan medføre lavere plasmakonzentration af amlodipin. Forsigtighed bør udvises ved samtidig anvendelse af amlodipin og CYP3A4-induktorer.

– *Grapefrugtjuice*

Administration af amlodipin sammen med grapefrugt eller grapefrugtjuice kan ikke anbefales, da biotilgængeligheden kan øges hos nogen patienter, hvilket kan resultere i en øget blodtrykssænkende effekt.

– *Dantrolen (infusion)*

Hos dyr er der set letal ventrikelflimren og kardiovaskulært kollaps i forbindelse med hyperkaliæmi efter indgift af verapamil og dantrolen i.v. Grundet risiko for hyperkaliæmi anbefales det, at samtidig indgift af calciumantagonister, såsom amlodipin, undgås hos patienter mistænkt for eller i behandling for malign hypertermi.

Amlodipins virkning på andre lægemidler

– Amlodipins blodtrykssænkende virkning øger den blodtrykssænkende virkning af andre antihypertensive lægemidler.

– Samtidig administration af gentagne doser af 10 mg amlodipin sammen med 80 mg simvastatin resulterede i en 77 % stigning i eksponeringen for simvastatin sammenlignet med simvastatin alene. Det anbefales at begrænse dosis af simvastatin til 20 mg dagligt til patienter, som er i behandling med amlodipin.

Ingen interaktioner

– I kliniske interaktionsstudier påvirkede amlodipin ikke farmakokinetikken af atorvastatin, digoxin, warfarin eller ciclosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraseption til mænd og kvinder

Læger, som ordinerer Rasilamlo, bør rådgive kvinder i den fertile alder om den potentielle risiko under graviditet. Et skift til en passende hypertensionsbehandling skal ske inden planlagt graviditet, da Rasilamlo ikke må anvendes af kvinder, som planlægger at blive gravide.

Graviditet

Der foreligger ikke data om brugen af aliskiren hos gravide kvinder. Aliskiren var ikke teratogent i rotter eller kaniner (se pkt. 5.3). Andre stoffer, som virker direkte på RAAS, associeres med alvorlige fostermisdannelser og dødsfald hos nyfødte. Aliskiren bør, som andre præparater, der virker direkte på RAAS, ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten og er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amlodipins sikkerhed ved human graviditet er ikke fastslået. Reproduktionsstudier i rotter har ikke vist toksicitet bortset fra udsat fødselstidspunkt og forlænget varighed af fødsel ved doser 50 gange større end den maksimale anbefalede dosis til human brug (se pkt. 5.3). Brug under graviditet anbefales kun, når der ikke er et mere sikkert alternativ, og når sygdommen er en større risiko for moderen og fosteret.

Rasilamlo bør ikke anvendes under 1. trimester i graviditeten. Rasilamlo er kontraindikeret under 2. og 3. trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Hvis der opstår graviditet under behandlingen, skal Rasilamlo således seponeres omgående.

Amning

Det er ukendt, om aliskiren og/eller amlodipin udskilles i human mælk. Aliskiren udskilles i mælken hos diegivende rotter.

Da der er utilstrækkelig/manglende information om udskillelse af aliskiren og amlodipin i human mælk eller brystmælk fra dyr, kan en risiko for nyfødte/spædbørn ikke udelukkes. Det frarådes derfor kvinder, der ammer, at bruge Rasilamlo.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Rasilamlo skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen kliniske data vedrørende påvirkning af fertiliteten ved brug af Rasilamlo.

Der er rapporteret om reversible biokemiske ændringer i spermatozoers hoveder hos visse patienter, som blev behandlet med calciumantagonister. De kliniske data er utilstrækkelige til at afklare amlodipins potentielle virkning på fertiliteten. Et rottestudie viste påvirkning af fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3). Rotters fertilitet var upåvirket ved doser op til 250 mg/kg/dag (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner, skal man være opmærksom på, at der lejlighedsvis kan optræde svimmelhed eller træthed under behandlingen med Rasilamlo.

Amlodipin påvirker i mindre eller moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis patienter, der får amlodipin, lider af svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme kan evnen til at reagere være nedsat.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Rasilamlos sikkerhedsprofil vist herunder er baseret på kliniske studier udført med Rasilamlo og de kendte sikkerhedsprofiler for de individuelle komponenter, aliskiren og amlodipin. Der er begrænset sikkerhedsinformation for Rasilamlo til patienter på 75 år og ældre.

De hyppigste bivirkninger ved Rasilamlo er hypotension og perifert ødem. Bivirkninger, der tidligere er indberettet for en af de individuelle komponenter i Rasilamlo (aliskiren og amlodipin) og inkluderet i tabellen over bivirkninger, kan forekomme med Rasilamlo.

Tabel over bivirkninger:

Bivirkningerne er opstillet efter frekvens med den hyppigste først ved anvendelse af følgende definition: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Bivirkninger, der er observeret ved Rasilamlo eller ved monoterapi af en eller begge komponenter, er inkluderet i tabellen herunder. For bivirkninger, der er observeret med mere end en komponent af en fast-dosis kombination, er den højeste frekvens anført i tabellen nedenfor.

Blod og lymfesystem	
Meget sjælden	Leukopeni ^{am} , trombocytopeni ^{am}
Immunsystemet	
Sjælden	Anafylaktiske reaktioner ^a , overfølsomhedsreaktioner ^a
Meget sjælden	Allergiske reaktioner ^{am}
Metabolisme og ernæring	
Meget sjælden	Hyperglykæmi ^{am}
Psyriske forstyrrelser	
Ikke almindelig	Søvnløshed ^{am} , humørsvingninger (inklusive angst) ^{am} , depression ^{am}
Sjælden	Forvirring ^{am}
Nervesystemet	
Almindelig	Døsighed ^{am} , hovedpine (især i begyndelsen af behandlingen) ^{am}
Ikke almindelig	Tremor ^{am} , smagsforstyrrelser ^{am} , synkope ^{am} , hypæstesi ^{am} , paræstesi ^{am}
Meget sjælden	Hypertoni ^{am} , perifer neuropati ^{am}
Øjne	
Ikke almindelig	Synsforstyrrelser (inklusive dobbeltsyn) ^{am}
Øre og labyrint	
Ikke almindelig	Tinnitus ^{am}
Ikke kendt	Vertigo ^a
Hjerte	
Almindelig	Svimmelhed ^{a,am} , palpitationer ^{a,am} , perifert ødem ^{c,a,am*}
Meget sjælden	Myokardieinfarkt ^{am} , arytmier (inklusive bradykardi, ventrikulær takykardi og atrieflimmer) ^{am}
Vaskulære sygdomme	
Almindelig	Ansigtssvulme ^{am} , hypotension ^{c,a,am}
Meget sjælden	Vaskulitis ^{am}
Luftveje, thorax og mediastinum	
Ikke almindelig	Dyspnø ^{a,am} , rhinitis ^{am} , hoste ^{a,am}
Mave-tarm-kanalen	
Almindelig	Diarré ^a , abdominalsmerter ^{am} , kvalme ^{a,am}
Ikke almindelig	Opkastning ^{a,am} , dyspepsi ^{am} , ændrede afføringsvaner (inklusive diarré og forstoppelse) ^{am} , mundtørhed ^{am}
Meget sjælden	Pankreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , gingival hyperplasi ^{am}
Lever og galdeveje	
Meget sjælden	Hepatitis ^{a,am} , gulsot ^{a,am} , forhøjede leverenzymmer (mest i forbindelse med kolestase) ^{am}
Ikke kendt	Leverforstyrrelser ^{a,**} , leversvigt ^{a,***}

Hud og subkutane væv	
Ikke almindelig	Svære kutane bivirkninger inklusive Stevens-Johnsons syndrom ^a , toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ^a , bivirkninger fra mundslimhinden ^a , udslæt ^{a,am} , kløe ^{a,am} , urticaria ^{a,am} , alopeci ^{am} , purpura ^{am} , misfarvning af huden ^{am} , hyperhidrose ^{am} , eksantem ^{am}
Sjælden	Angioødem ^a , erytem ^a
Meget sjælden	Erythema multiforme ^{am} , exfoliativ dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson syndrom ^{am} , angioødem ^{am} , lysfølsomhed ^{am}
Knogler, led, muskler og bindevæv	
Almindelig	Artralgi ^{a,am} , hævede ankler ^{am}
Ikke almindelig	Myalgi ^{am} , muskelkrampe ^{am} , rygsmerter ^{am}
Nyrer og urinveje	
Ikke almindelig	Akut nyresvigt ^a , nedsat nyrefunktion ^a , vandladningsproblemer ^{am} , nykturi ^{am} , øget vandladningsfrekvens ^{am}
Det reproduktive system og mammae	
Ikke almindelig	Impotens ^{am} , gynækomasti ^{am}
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
Almindelig	Træthed ^{am}
Ikke almindelig	Brystmerter ^{am} , asteni ^{am} , smerte ^{am} , utilpashed ^{am}
Undersøgelser	
Almindelig	Hyperkaliæmi ^a
Ikke almindelig	Forhøjede leverenzzymer ^a , vægtøgning ^{am} , vægttab ^{am}
Sjælden	Fald i hæmoglobin ^a , fald i hæmatokrit ^a , forhøjet blodkreatinin ^a
Ikke kendt	Hyponatriæmi ^a

^c Bivirkning observeret ved Rasilamlo

^a Bivirkning observeret ved monoterapi med aliskiren

^{am} Bivirkning observeret ved monoterapi med amlodipin

*Perifert ødem er en kendt, dosisafhængig bivirkning ved amlodipin, og er også indberettet ved behandling med aliskiren efter markedsføring. Den hyppigste indberettede bivirkning for Rasilamlo i kliniske studier var perifert ødem, der opstod med en hyppighed, der var mindre end eller den samme som for de tilsvarende amlodipindoser, men større end for aliskiren:

**Isolerede tilfælde af leverforstyrrelser med kliniske symptomer og laboratorie-dokumentation for mere markant leverdysfunktion;

***Inklusive et tilfælde af 'fulminant leversvigt', der er rapporteret post-marketing, og hvor en kausal sammenhæng med aliskiren ikke kan udelukkes.

Yderligere information om de individuelle komponenter

Bivirkninger, som tidligere er indberettet for de individuelle komponenter kan også opstå for Rasilamlo, selv, hvor de ikke er set i kliniske undersøgelser.

Aliskiren

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger:

Overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner og angioødem er forekommet under behandling med aliskiren.

I kontrollerede kliniske studier forekom angioødem og overfølsomhedsreaktioner sjældent under behandling med aliskiren og med tilsvarende hyppighed som placebo eller komparator.

Tilfælde af angioødem eller symptomer, som tyder på angioødem (hævet ansigt, læber, svælg og/eller tunge) er også rapporteret efter markedsføring. En del af disse patienter havde en anamnese med angioødem eller symptomer, der tydede på angioødem, som i nogle tilfælde havde efterfulgt brug af andre lægemidler, der er kendt for at forårsage angioødem, inklusive RAAS-blokkere (ACE-hæmmere eller ARB'er).

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af angioødem eller angioødem-lignende reaktioner, når aliskiren blev administreret sammen med ACE-hæmmere og/eller ARB'er.

Der er også blevet indberettet overfølsomhedsreaktioner inklusive anafylaktiske reaktioner efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Ved tegn tydende på en overfølsomhedsreaktion/angioødem (specielt besvær med vejrtrækning eller synkning, udslæt, kløe, urticaria eller hævelse i ansigt, ekstremiteter, øjne, læber og/eller tunge, svimmelhed), skal patienten afbryde behandlingen og kontakte lægen (se pkt. 4.4).

Efter markedsføring er der rapporteret artralgi. I nogle tilfælde opstod dette som en del af en overfølsomhedsreaktion.

Efter markedsføring er der rapporteret om renal dysfunktion og tilfælde af akut nyresvigt hos risikopatienter (se pkt. 4.4).

Undersøgelser

I kontrollerede kliniske studier blev klinisk relevante ændringer i standardlaboratorieparametre i få tilfælde associeret med administration af aliskiren. I kliniske studier af hypertensive patienter havde aliskiren ingen klinisk signifikant virkning på total kolesterol, HDL-kolesterol, fastende triglycerider, fastende glukose eller urinsyre.

Hæmoglobin og hæmatokritværdi: Der blev observeret små fald i hæmoglobin og hæmatokritværdi (gennemsnitligt fald på henholdsvis ca. 0,05 mmol/l og 0,16 volumenprocent). Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi. Denne virkning ses også for andre lægemidler, som virker på RAAS, fx ACE-hæmmere og ARB'er.

Serumkalium: Der er set stigning i serumkalium med aliskiren, og den kan blive mere udtalt ved samtidig brug af andre stoffer, som virket på RAAS, eller af NSAID'er. Hvis samtidig brug skønnes nødvendig, tilrådes regelmæssig kontrol af nyrefunktion inklusive serumelektrolytter i overensstemmelse med standardpraksis.

Pædiatrisk population

Baseret på de begrænsede sikkerhedsdata, der er tilgængelige fra et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 hypertensive børn i alderen 6-17 år, forventes frekvensen, typen og alvorligheden af bivirkninger hos børn at svare til det, der ses hos hypertensive voksne. Som for andre RAAS-hæmmere er hovedpine en almindelig bivirkning hos børn, der behandles med aliskiren.

Amlodipin

Der er set enkelte tilfælde af ekstrapyramidale symptomer.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke erfaring med tilfælde af overdosering med Rasilamlo. De mest sandsynlige manifestationer for Rasilamlo vil være hypotension relateret til aliskiren og amlodipins antihypertensive virkning.

For aliskiren vil den mest sandsynlige manifestation af overdosering være hypotension relateret dets antihypertensive virkning.

Tilgængelige data vedrørende amlodipin antyder, at kraftig overdosering kan resultere i udtalt perifer vasodilatation og muligvis reflekt-takykardi. Der er rapporteret markant og sandsynligvis forlænget systemisk hypotension op til og inklusive shock med dødelig udgang med amlodipin.

Behandling

Hvis der skulle opstå symptomatisk hypotension med Rasilamlo, bør der iværksættes støttende behandling.

Klinisk signifikant hypotension pga. overdosering med amlodipin kræver aktiv kardiovaskulær støttebehandling inklusive hyppig monitorering af hjerte- og respirationsfunktionen, hæve ekstremiteter og opmærksomhed på cirkulerende blodvolumen og urinproduktion.

En vasokonstriktor kan være gavnlig til genoprettelse af vaskulær tonus og blodtryk, forudsat at anvendelsen ikke er kontraindiceret. Intravenøs calciumglyconat kan være gavnlig til ophævelse af calciumkanalblokaden.

Maveskyldning kan være af værdi i nogle tilfælde. Indgift af aktivt kul op til 2 timer efter administration af 10 mg amlodipin har vist, at det nedsætter absorptionshastigheden af amlodipin.

Da amlodipin er stærkt proteinbundet, er det ikke sandsynligt at dialyse har gavnlig virkning.

I et studie udført hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (*end stage renal disease*, ESRD) var clearance_{dialyse} af aliskiren lav (< 2 % oral clearance). Dialyse er derfor ikke tilstrækkeligt til behandling af aliskiren-overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Stoffer, der virker på renin-angiotensin-systemet, reninhæmmere, ATC-kode: C09XA53

Rasilamlo kombinerer to antihypertensive stoffer, som kontrollerer blodtrykket hos patienter med essentiel hypertension ved komplementære virkningsmekanismer: Aliskiren tilhører klassen kaldet direkte reninhæmmere og amlodipin tilhører klassen kaldet calciumantagonister.

Rasilamlo

Anvendelsen af kombinationsbehandling med aliskiren og amlodipin kommer fra disse to lægemidlers virkning på forskellige, men komplementære systemer, som regulerer blodtrykket.

Calciumantagonister virker ved at hindre indtrængning af calcium ind i karvæggens vaskulære glatte muskelceller, og forhindrer derved glatte muskelcellers sammentrækning og vasokonstriktion.

Reninhæmmere holder renins enzymatiske aktivitet nede, og blokerer derved dannelsen af Angiotensin II, der er renin-angiotensin-aldosteron systemets (RAAS) største effektfaktor.

Angiotensin II medfører vasokonstriktion og reabsorption af natrium og vand. Herved hæmmer amlodipin direkte vasokonstriktion og nedsat vaskulær modstand, mens aliskiren ved at kontrollere Ang II dannelsen, også kan hæmme vasokonstriktion, og yderligere vender vand og saltbalancen til niveauer, der er nødvendige ved normotensive tilstande. Den kombinerede virkning af aliskiren og amlodipin på disse to centrale blodtryksregulerende faktorer (vasokonstriktion og RAAS-medierede hypertensiv virkning) giver en mere effektiv antihypertensiv virkning, end set med monoterapi.

Rasilamlo er undersøgt i et nogle aktiv- og placebokontrollerede studier og langtidsstudier, som samlet inkluderede 5.570 hypertensive patienter med mildt til moderat hypertension (diastolisk blodtryk mellem 90 mmHg og 109 mmHg).

Hos hypertensive patienter, som ikke var kontrolleret på behandling med de aktive stoffer som enkeltstofbehandling, gav administration af Rasilamlo en gang dagligt dosisafhængig klinisk relevant reduktion i både systolisk og diastolisk blodtryk.

Når Rasilamlo gives til patienter, hvis blodtryk ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med hverken aliskiren eller amlodipin, resulterede i større blodtryksreduktion efter en uges behandling end de enkelte stoffers behandling alene, og næsten maksimal virkning opnås efter fire ugers behandling.

I et studie med 820 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med aliskiren 300 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på 18,0/13,1 mmHg, hvilket var signifikant større end for aliskiren 300 mg monoterapi. Kombinationen med dosis 300 mg/5 mg viste også statistisk signifikant større blodtryksreduktioner end aliskiren 300 mg monoterapi. I en undergruppe på 584 patienter gav kombinationen af aliskiren og amlodipin en yderligere gennemsnitlig reduktion i systolisk/diastolisk blodtryk på henholdsvis 7,9/4,8 mmHg og 11,7/7,7 mmHg for styrkerne 300/5 mg og 300/10 mg sammenlignet med aliskiren 300 mg (undergruppen består af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 847 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 10 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg gennemsnitlige systoliske/diastoliske blodtryksreduktioner på henholdsvis 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, hvilket var statistisk større end for amlodipin 10 mg monoterapi. I en undergruppe på 549 patienter gav kombinationen af aliskiren/amlodipin yderligere reduktioner i systolisk/diastolisk blodtryk på i gennemsnit 4,0/2,2 mmHg og 7,6/4,7 mmHg for henholdsvis 150/10 mg og 300/10 mg styrkerne sammenlignet med amlodipin 10 mg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg før behandlingsstart (baseline) eller ved endepunkt).

I et studie med 545 randomiserede patienter, der ikke responderede tilstrækkeligt på behandling med amlodipin 5 mg, viste kombinationen af aliskiren/amlodipin 150 mg/5 mg en større blodtryksreduktion, end for de patienter der fortsat fik amlodipin 5 mg.

I et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret, parallelgruppe faktorielt studie af 8 ugers varighed med 1.688 randomiserede patienter med mild til moderat hypertension, gav behandling med Rasilamlo ved doser fra 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg dosisafhængige, klinisk meningsfulde blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem henholdsvis 20,6/14,0 mmHg og 23,9/16,5 mmHg, sammenlignet med 15,4/10,2 mmHg for aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg for amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg med placebo, i en population af patienter med et gennemsnitligt blodtryk ved behandlingsstart (baseline-blodtryk) på 157,3/99,7 mmHg. Disse værdier var statistisk signifikante versus placebo og aliskiren, gældende for alle doser. Reduktionerne i blodtrykket med kombinationen blev opretholdt igennem hele det 24-timers doseringsinterval. I en undergruppe med 1.069 patienter, gav Rasilamlo gennemsnitlige blodtryksreduktioner (systolisk/diastolisk) på mellem 20,6/13,6 mmHg og 24,2/17,3 mmHg (undergruppen udgøres af patienter uden afvigende målinger, defineret som forskel i systolisk blodtryk ≥ 10 mmHg ved behandlingsstart (baseline) eller endepunkt).

Sikkerheden af Rasilamlo er undersøgt i studier af op til et års varighed.

Gavnlige virkninger af Rasilamlo på samlet og kardiovaskulær mortalitet, kardiovaskulær morbiditet og organskade er for nærværende ikke kendt.

Rasilamlo er givet til mere end 2.800 patienter i gennemførte kliniske afprøvninger, inklusive 372 patienter, der har fået det i et år eller længere. Ved behandling med Rasilamlo i doser op til 300 mg/10 mg var den samlede incidens af bivirkninger enslydende med stoffernes monoterapi. Incidensen af bivirkninger var ikke forbundet med køn, alder, BMI, race eller etnicitet. Der var ingen nye bivirkninger, som opstod specifikt med Rasilamlo i tillæg til de kendte, som er forbundet med de individuelle monoterapier. I et dobbeltblindet, randomiseret placebokontrolleret studie med 1.688 patienter med mildt til moderat hypertension blev behandlingen seponeret pga. en klinisk bivirkning hos 1,7 % af patienterne behandlet med Rasilamlo versus 1,5 % af patienterne, der fik placebo.

Aliskiren

Aliskiren er en oral aktiv, non-peptid, potent og selektiv direkte hæmmer af humant renin.

Ved at hæmme enzymet renin hæmmer aliskiren RAAS' aktiveringspunkt og blokerer konverteringen af angiotensinogen til angiotensin I og mindsker niveauet af angiotensin I og angiotensin II. Mens andre lægemidler, som hæmmer RAAS (ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister (ARB)) forårsager en kompensatorisk stigning i plasmareninaktiviteten (PRA), mindsker behandling med aliskiren PRA hos hypertensive patienter med ca. 50-80 %. Tilsvarende reduktioner blev fundet, når aliskiren blev kombineret med andre antihypertensive lægemidler. Den kliniske betydning af forskellene i effekt på PRA er ikke kendt på nuværende tidspunkt.

Hypertension

Hos hypertensive patienter gav administration af aliskiren en gang dagligt i doser på 150 mg og 300 mg dosisafhængige reduktioner i både det systoliske og det diastoliske blodtryk, som blev opretholdt over hele dosisintervallet på 24 timer (med vedvarende gavnlig virkning tidligt om morgenen) med en gennemsnitlig peak/trough ratio for diastolisk respons på op til 98 % for 300-mg-dosen. 85-90 % af den maksimale blodtryksnænkende effekt blev observeret efter 2 uger. Den blodtryksnedsættende effekt blev opretholdt under langtidsbehandling og var uafhængig af alder, køn, BMI og etnicitet. Aliskiren er undersøgt i 1.864 patienter i alderen 65 år eller derover og i 426 patienter i alderen 75 år eller derover.

Undersøgelser af aliskiren-monoterapi har vist en blodtryksnænkende effekt, som er sammenlignelig med andre klasser af antihypertensive lægemidler, herunder ACE-hæmmere og angiotensin-II-antagonister. Sammenlignet med et diuretikum (hydrochlorthiazid – HCTZ) sænkede aliskiren 300 mg det systoliske/diastoliske blodtryk med 17,0/12,3 mmHg sammenlignet med 14,4/10,5 mmHg for HCTZ 25 mg efter 12 ugers behandling.

Der er undersøgelser af kombinationsbehandling tilgængelige, hvor aliskiren er kombineret med diuretikummet hydrochlorthiazid og betablokkeren atenolol. Disse kombinationer var veltolereret. Aliskiren inducerede en additiv blodtryksænkende virkning ved kombination med hydrochlorthiazid.

Virkningen og sikkerheden af aliskiren-baseret behandling blev sammenlignet med ramipril-baseret behandling i et 9-måneders non-inferioritetsstudie med 901 ældre patienter (≥ 65 år) med essentiel systolisk hypertension. Aliskiren 150 mg eller 300 mg pr. dag eller ramipril 5 mg eller 10 mg pr. dag blev administreret i 36 uger med mulighed for tillæg af hydrochlorthiazid (12,5 mg eller 25 mg) ved uge 12 og amlodipin (5 mg eller 10 mg) ved uge 22. Over 12-ugers-perioden sænkede aliskiren-monoterapi systolisk/diastolisk blodtryk med 14,0/5,1 mmHg sammenlignet med 11,6/3,6 mmHg for ramipril i overensstemmelse med aliskirens non-inferioritet til ramipril ved de valgte doser. Forskellene i systolisk og diastolisk blodtryk var statistisk signifikante. Tolerabiliteten var sammenlignelig for de to behandlingsarme, men hoste blev oftere rapporteret med ramipril-regimet end med aliskiren-regimet (14,2 % vs. 4,4 %), mens diarré var mere almindelig med aliskiren-regimet end med ramipril-regimet (6,6 % vs. 5,0 %).

I et 8-ugers studie med 754 hypertensive ældre patienter (≥ 65 år) og gamle patienter (30 % ≥ 75 år) gav aliskiren i doser på 75 mg, 150 mg og 300 mg statistisk signifikant større blodtryksreduktioner (både systolisk og diastolisk) sammenlignet med placebo. Der blev ikke påvist yderligere blodtryksænkende effekt med 300 mg aliskiren sammenlignet med 150 mg aliskiren. Alle tre doser var veltolereret hos både ældre og gamle patienter.

Der er ingen tegn på hypotension efter første dosis og ingen indvirkning på pulsen hos patienter, som er blevet behandlet i kontrollerede kliniske undersøgelser. Kraftig hypotension var usædvanlig (0,1 %) hos patienter med ukompliceret hypertension, som blev behandlet med aliskiren alene. Hypotension var også usædvanlig (< 1 %) under kombinationsbehandling med andre antihypertensive lægemidler. Ved ophør af behandlingen vendte blodtrykket gradvist tilbage mod basissniveauet over flere uger, og der var ingen tegn på reboundeffekt for blodtrykket eller PRA.

I et 36-ugers studie med 820 patienter med iskæmisk venstre ventrikeldysfunktion blev der ikke påvist forandringer i ventrikel-remodellering, vurderet ved det systoliske slutvolumen i venstre ventrikel, med aliskiren sammenlignet med placebo som tillægsbehandling.

De kombinerede hyppigheder af kardiovaskulær død, hospitalisering pga. hjertesvigt, tilbagevendende hjerteanfald, apopleksi og genoplivning efter pludselig død var sammenlignelig i aliskiren- og placebogruppen. Hos patienter, der fik aliskiren, var der dog en signifikant større hyppighed af hyperkaliæmi, hypotension og nedsat nyrefunktion sammenlignet med placebogruppen.

Aliskirens eventuelle gavnlige virkning på hjerte-kar og/eller nyrer blev undersøgt i et dobbeltblindt, placebokontrolleret, randomiseret studie hos 8.606 patienter med type 2-diabetes og kronisk nyresygdom (vist ved proteinuri og/eller $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) med eller uden hjerte-karsygdom. Blodtrykket var velkontrolleret ved *baseline* hos de fleste patienter. Det primære endepunkt var en kombination af hjertekar- og nyrekomplikationer.

I dette studie blev tillæg af 300 mg aliskiren sammenlignet med tillæg af placebo til standardbehandling, som inkluderede enten en angiotensin-konverteringshæmmer eller en angiotensin-receptorblokker. Studiet blev afbrudt før tid, fordi det var usandsynligt, at deltagerne havde gavn af aliskiren. De endelige resultater fra studiet indikerede en *hazard ratio* for det primære endepunkt på 1,097 til fordel for placebo (95,4 % konfidensinterval: 0,987-1,218; 2-sidet $p=0,0787$). Desuden blev der observeret en øget forekomst af bivirkninger ved aliskiren sammenlignet med placebo (38,2 % vs. 30,3 %). Der var især en øget forekomst af nedsat nyrefunktion (14,5 % vs. 12,4 %), hyperkaliæmi (39,1 % vs. 29,0 %), hypotension-relaterede tilfælde (19,9 % vs. 16,3 %) og bekræftede apopleksi-endepunkter (3,4 % vs. 2,7 %). Forekomsten af apopleksi var højere blandt patienter med nyreinsufficiens.

Aliskiren 150 mg (øget til 300 mg, hvis tolereret) i tillæg til konventionel behandling blev evalueret i et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, randomiseret studie hos 1.639 patienter med reduceret ejektionsfraktion, som var indlagt i forbindelse med akut hjertesvigt (NYHA-klasse III-IV), og som var hæmodynamisk stabile ved *baseline*. Det primære endepunkt var kardiovaskulær død eller genindlæggelse med hjertesvigt inden for 6 måneder. De sekundære endepunkter blev vurderet inden for 12 måneder.

Studiet viste ingen fordel ved aliskiren, når det blev lagt oveni standardbehandling af akut hjertesvigt, og en øget risiko for kardiovaskulære tilfælde hos patienter med diabetes mellitus. Resultater fra studiet indikerede en ikke-signifikant effekt af aliskiren med en *hazard ratio* på 0,92 (95 % konfidensinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren *versus* placebo). Der blev rapporteret om forskellige behandlingseffekter af aliskiren på den samlede mortalitet inden for 12 måneder, afhængigt af diabetes-status. I undergruppen af patienter med diabetes mellitus var *hazard ratio* 1,64 til fordel for placebo (95 % konfidensinterval: 1,15-2,33), hvorimod *hazard ratio* i undergruppen af patienter uden diabetes var 0,69 til fordel for aliskiren (95 % konfidensinterval: 0,50-0,94); p -værdi for interaktion=0,0003. Der blev observeret en øget forekomst af hyperkaliæmi (20,9 % *versus* 17,5 %), nedsat nyrefunktion/nyresvigt (16,6 % *versus* 12,1 %) og hypotension (17,1 % *versus* 12,6 %) i aliskiren-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen; hyppigheden var højere hos patienter med diabetes.

Virkninger af aliskiren på mortalitet og kardiovaskulær morbiditet er for nærværende ikke kendt.

Der foreligger i øjeblikket ingen langtidsdata for effekten af aliskiren hos patienter med hjertheinsufficiens.

Kardiel elektrofysiologi

Ingen effekt på QT-intervallet blev rapporteret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebo og aktivt kontrolleret studie ved anvendelse af standard og Holter elektrokardiografi.

Amlodipin

Amlodipin-delen af Rasilamlo hæmmer den transmembrane indtrængning af calciumioner i hjertets og karvæggens glatte muskulatur. Amlodipins antihypertensive virkning skyldes den direkte afslappende effekt på karvæggens glatte muskel, hvilket fører til nedsat perifer vaskulær modstand og nedsat blodtryk. Data fra dyrestudier tyder på, at amlodipin binder til både dihydropyridin og ikke-dihydropyridin-bindingssteder.

En sammentrækning af hjertemusklens og karvæggens glatte muskulatur er afhængig af ekstracellulære calciumioners vandring ind i disse celler gennem specifikke ionkanaler

Efter administration af terapeutiske doser til patienter med hypertension giver amlodipin en vasodilation, som resulterer i nedsat blodtryk i liggende og stående stilling. Ved kronisk dosering ledsages det nedsatte blodtryk ikke af en signifikant påvirkning af pulsen eller af plasmakatecholaminer.

Plasmakoncentrationen korrelerer med virkningen hos både yngre og ældre patienter.

Hos hypertensive patienter med normal nyrefunktion resulterede terapeutiske doser af amlodipin i en nedad renal vaskulær modstand med øget glomerulær filtrationshastighed og effektivt renal plasma flow, uden ændring i filtrationsfraktionen eller proteinuri.

Som med andre calciumantagonister har hæmodynamiske undersøgelser af hjertefunktionen i hvile og ved fysisk aktivitet (eller vedvarende aktivitet) hos patienter med normal ventrikelfunktion og i behandling med amlodipin, generelt vist en lille forøgelse i hjerteindekset uden signifikant indflydelse på dP/dt eller venstre ventrikels slutdiastoliske tryk eller volumen. I hæmodynamiske studier har amlodipin ikke været forbundet med negativ inotrop effekt, når det blev givet til mennesker eller levende dyr i det terapeutiske dosisinterval. Det samme gjaldt, når det blev givet til mennesker sammen med betablokkere.

Amlodipin ændrer ikke sinusknudedefunktionen eller den atrioventrikulære overledning hos levende dyr eller hos mennesker. I kliniske undersøgelser, hvor amlodipin blev givet i kombination med betablokkere til patienter med enten hypertension eller angina, er der ikke set bivirkninger på de elektrokardiografiske parametre.

Amlodipin har vist gavnlig klinisk effekt til patienter med kronisk stabil angina, vasospastisk angina og angiografisk dokumenteret koronararterielidelse.

Anvendelse til patienter med hjerteinsufficiens

Calciumkanalblokkere, inklusive amlodipin, bør anvendes med forsigtighed til patienter med hjerteinsufficiens, da de kan øge risikoen for fremtidige kardiovaskulære hændelser og mortalitet.

Anvendelse til patienter med hypertension

Et dobbeltblindet morbiditet-mortalitets studie kaldet "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) blev gennemført for at sammenligne nye behandlinger: Amlodipin 2,5-10 mg/dag (calcium-antagonist) eller lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-hæmmer) som førstevalgsbehandling i tillæg til thiaziddiuretikummet chlorthalidon 12,5-25 mg/dag ved mild til moderat hypertension.

Der blev randomiseret i alt 33.357 hypertensive patienter på 55 år eller ældre, der blev fulgt i gennemsnitligt 4,9 år. Patienterne havde mindst én ekstra risikofaktor for koronar hjertelidelse, inklusive: tidligere myokardie infarkt eller slagtilfælde (> 6 måneder før inkludering) eller dokumenteret anden aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom (tilsammen 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), høj-densitet-lipoprotein – kolesterol < 35 mg/dl eller < 0,906 mmol/l (11,6 %), venstresidig ventrikulær hypertrofi diagnosticeret ved elektrokardiogram eller ekkokardiografi (20,9 %), aktiv rygning (21,9 %).

Det primære endepunkt var en sammensætning af fatal koronarsygdom eller ikke-fatal myokardie infarkt. Der var ingen signifikant forskel mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling på det primære endepunkt: Risikoratio (RR) 0,98 95 % KI (0,90-1,07) p=0,65. Blandt de sekundære endepunkter var incidensen af hjertesvigt (del af et sammensat kombineret kardiovaskulært endepunkt) signifikant højere for amlodipin-gruppen sammenlignet med chlorthalidon-gruppen (10,2 % vs 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25-1,52] p<0,001). Der var dog ingen signifikant forskel på mortalitet af alle årsager mellem amlodipin-baseret behandling og chlorthalidon-baseret behandling, RR 0,96 95 % KI [0,89-1,02] p=0,20.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rasilamlo i alle undergrupper af den pædiatriske population med essentiel hypertension (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Aliskiren

Absorption

Efter oral absorption nås de maksimale plasmakoncentrationer af aliskiren efter 1-3 timer. Aliskirens absolutte biotilgængelighed er ca. 2-3 %. Måltider med højt fedtindhold reducerer $C_{\max}$ med 85 % og AUC med 70 %. Ved *steady state* reducerer måltider med lavt fedtindhold $C_{\max}$ med 76 % og $AUC_{0-\tau}$ med 67 % hos hypertensive patienter. *Steady state*-plasmakoncentrationerne nås inden for 5-7 dage efter administration en gang dagligt, og *steady state*-niveauerne er ca. 2 gange større end ved initialdosen.

Transportere

Prækliniske studier viste, at MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) er det vigtigste efflukssystem involveret i aliskirens intestinale absorption og udskillelse via galden.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det gennemsnitlige distributionsvolumen omkring 135 liter, hvilket indikerer, at aliskiren distribueres omfattende i det ekstravaskulære rum. Aliskirens plasmaproteinbinding er moderat (47-51 %) og uafhængig af koncentrationen.

Biotransformation og elimination

Den gennemsnitlige halveringstid er ca. 40 timer (interval 34-41 timer). Aliskiren udskilles hovedsageligt som et uændret stof i fæces (78 %). Cirka 1,4 % af den totale orale dosis bliver metaboliseret. Denne metabolisme skyldes enzymet CYP3A4. Omkring 0,6 % af dosis genfindes i urinen efter oral administration. Efter intravenøs administration er den gennemsnitlige plasmaclearance ca. 9 l/time.

Linearitet

Eksposeringen med aliskiren øgedes mere end proportionelt sammenlignet med stigningen i dosis. Efter administration af en enkelt dosis i intervallet 75 til 600 mg, resulterede en fordobling i dosis i en ~2,3 og 2,6 fold stigning i respektive AUC og $C_{\max}$. Ved *steady state* kan non-linearitet være mere udtalt. Mekanisme der er årsag til afvigelsen fra linearitet er ikke blevet identificeret. En mulig mekanisme er mætning af transportere på absorptionsstedet eller ved den hepatobiliære udskillelsesrute.

Pædiatrisk population

I et farmakokinetisk studie af aliskirenbehandling hos 39 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år, som fik en daglig dosis aliskiren på 2 mg/kg eller 6 mg/kg, administreret som granulat (3,125 mg/tablet), svarede de farmakokinetiske parametre til dem, der er set hos voksne. Studiets resultater tyder ikke på, at alder, kropsvægt eller køn har nogen signifikant effekt på den systemiske eksponering af aliskiren (se pkt. 4.2).

Resultater fra et *in vitro* MDR1-studie med humant væv antydede et alders- og vævsafhængigt mønster for MDR1 (P-gp)-transportermodning. Der blev observeret en høj inter-individuel variation i niveauet af mRNA-ekspression (op til 600 gange). Hepatisk MDR1-mRNA -ekspression var statistisk signifikant lavere i prøver fra fostre, nyfødte og børn op til 23 måneder.

Alderen, hvor transportersystemet er modent, kan ikke fastslås. Der kan muligvis ske en overeksponering for aliskiren hos børn med umodent MDR1 (P-gp)-system (Se "Transportere" ovenfor og pkt. 4.2, 4.4 og 5.3).

Amlodipin

Absorption

Efter oral administration af amlodipin alene i terapeutiske doser opnås maksimal plasmakonzentration af amlodipin efter 6-12 timer. Den absolutte biotilgængelighed er estimeret til at være mellem 64 % og 80 %. Amlodipins biotilgængelighed er upåvirket af fødeindtagelse.

Fordeling

Fordelingsvolumen er omkring 21 l/kg. *In vitro*-undersøgelser med amlodipin har vist, at ca. 97,5 % af det cirkulerende amlodipin er bundet til plasmaproteiner.

Biotransformation og elimination

Amlodipin bliver i udstrakt grad (ca. 90 %) metaboliseret i leveren til inaktive metabolitter, og 10 % uomodannet amlodipin og 60 % af metabolitterne udskilles i urinen.

Amlodipin udskilles bifasisk fra plasma med en terminal halveringstid på ca. 30 til 50 timer. Steady-state-plasmaniveauerne opnås efter vedvarende administration i 7-8 dage.

Linearitet

Amlodipin udviser linær farmakokinetik i det terapeutiske dosisinterval på 5 mg og 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Efter oral indgivelse af Rasilamlo er tiden til middel peak-plasmakonzentrationen inden for 3 timer for aliskiren og 8 timer for amlodipin. Hastigheden og omfanget af absorptionen af Rasilamlo i fastende tilstand er lig dem for aliskiren og amlodipin, når det indgives som individuelle monoterapier. Et bioækvivalensstudie, der undersøger Rasilamlo efter indtagelse af lette måltider, er ikke udført.

Resultaterne fra et studie med føde, hvor der blev givet et standardmåltid med højt fedtindhold sammen med 300 mg/10 mg fast dosiskombinationstablet viste, at føde reducerede hastigheden og omfanget af aliskirens absorption i den faste kombinationstablet svarende til størrelsen af virkningen ved aliskiren monoterapi. Tilsvarende, som ved monoterapi formuleringerne, havde føde ingen virkning på amlodipins farmakokinetik i den faste kombinationstablet.

Patientkarakteristika

Aliskiren

Aliskiren er en effektiv en gang daglig antihypertensiv behandling til voksne patienter uanset køn, alder, BMI og etnicitet.

AUC er 50 % højere hos ældre (> 65 år) end hos yngre individer. Køn, vægt og etnicitet har ingen klinisk relevant indflydelse på aliskirens farmakokinetik.

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Den relative AUC og $C_{\max}$ for aliskiren hos personer med nedsat nyrefunktion lå på mellem 0,8 og 2 gange niveauet hos raske personer efter administration af en enkelt dosis og ved steady state. Disse observerede ændringer korrelerede imidlertid ikke med graden af nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at justere initialdosen af aliskiren hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4). Aliskiren anbefales ikke til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min/1,73 m²).

Aliskirens farmakokinetik blev evalueret hos hæmodialyse-patienter med nyresygdom i slutstadiet (ESRD). Administration af en enkelt oral dosis på 300 mg aliskiren viste meget minimale ændringer i aliskirens farmakokinetik (ændring i $C_{\max}$ på mindre end 1,2 gange; AUC forøget op til 1,6 gange) sammenlignet med tilsvarende raske personer. Tidspunktet for hæmodialyse ændrede ikke signifikant aliskirens farmakokinetik hos ESRD-patienter. Derfor er dosisjustering ikke påkrævet, hvis administration af aliskiren til ESRD-patienter i hæmodialyse skønnes nødvendig. Anvendelse af aliskiren til patienter med stærkt nedsat nyrefunktion frarådes dog (se pkt. 4.4).

Aliskirens farmakokinetik blev ikke signifikant påvirket hos patienter med let til svær leversygdom. Derfor er justering af initialdosen af aliskiren ikke nødvendig hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion.

Amlodipin

Tiden til maksimal plasmakoncentration af amlodipin er den samme for ældre og yngre patienter. Amlodipins clearance har tendens til at være nedsat hos ældre patienter, resulterende i øget AUC og eliminationshalveringstid. Stigninger i AUC og eliminationshalveringstid hos patienter med hjerteinsufficiens var som forventet for patientgruppen i dette studie (se pkt. 4.4).

Et farmakokinetisk populationsstudie er blevet udført med 74 hypertensive børn i alderen 1 til 17 år (med 34 patienter i alderen 6 til 12 år og 28 patienter i alderen 13 til 17 år), der fik amlodipin mellem 1,25 og 20 mg enten en eller to gange daglig. Hos børn i alderen 6 til 12 år og hos teenagere i alderen 13-17 år var den typiske oral clearance (CL/F) henholdsvis 22,5 og 27,4 l/time hos drenge og henholdsvis 16,4 og 21,3 l/time hos piger. Der er observeret stor inter-individuel variabilitet i eksponering. Der er begrænsede data fra børn under 6 år.

Nedsat nyrefunktion har ikke en signifikant indflydelse på amlodipins farmakokinetik.

Der er meget få tilgængelige kliniske data vedrørende amlodipin-administration til patienter med nedsat leverfunktion. Patienter med nedsat leverfunktion har nedsat udskillelse af amlodipin, hvilket medfører et øget AUC på ca. 40-60 %. Der skal derfor udvises forsigtighed over for patienter med nedsat leverfunktion.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Aliskiren

Det karcinogene potentiale blev vurderet i et 2-årigt rottestudie og i et 6-måneders studie af transgene mus. Der blev ikke påvist noget karcinogent potentiale. Der er registreret et tilfælde af adenom i kolon og et tilfælde af adenocarcinom i coecum hos rotter ved dosen 1.500 mg/kg/dag, hvilket ikke var statistisk signifikant. Selvom aliskiren har et kendt irritationspotentiale blev de opnåede sikkerhedsmargener i et studie på raske frivillige forsøgspersoner hos mennesker ved en dosis på 300 mg anset for at være passende ved 9-11 gange baseret på fækale koncentrationer eller 6 gange baseret på koncentrationerne i mucosa, sammenlignet med 250 mg/kg/dag i karcinogenitetsstudiet hos rotter.

Aliskiren havde ikke noget mutagen potentiale i *in vitro*- og *in vivo*-mutagenicitetsstudierne. Analyserne omfattede *in vitro*-analyser af bakterie- og pattedyrsceller og *in vivo*-vurderinger hos rotter.

Studier af aliskirens reproduktive toksicitet viste ingen tegn på embryoføtal toksicitet eller teratogenicitet ved doser på op til 600 mg/kg/dag hos rotter eller 100 mg/kg/dag hos kaniner. Fertiliteten og den præ- og postnatale udvikling blev ikke påvirket hos rotter ved doser på op til 250 mg/kg/dag. Doserne hos rotter og kaniner gav en systemisk eksponering, der var henholdsvis 1-4 og 5 gange højere end den maksimale anbefalede humane dosis (300 mg).

Sikkerhedsfarmakologistudier afslørede ingen bivirkninger på funktionen af centralnervesystemet og respiratorisk eller kardiovaskulær funktion. Hændelser under gentagen-dosis toksicitetsstudier i dyr var i overensstemmelse med det kendte potentiale for lokalirritation eller de forventede farmakologiske effekter af aliskiren.

Studier hos unge dyr

Et toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 8 dage post-partum i 4 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret høj akut mortalitet (inden for timer) og svær morbiditet ved 100 og 300 mg/kg/dag (2,3 og 6,8 gange den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på mg/m² antaget for en voksen patient på 60 kg), hvor dødsårsagen ikke kunne fastslås og skete uden tegn eller prodromale symptomer. Forholdet mellem dødelig dosis på 100 mg/kg/dag og *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) på 30 mg/kg/dag er uventet lille.

Et andet toksicitetsstudie med gentagne doser blev udført på unge rotter 14 dage post-partum i 8 uger med aliskiren-doser på 30, 100 eller 300 mg/kg/dag. Der blev observeret forsinket mortalitet ved 300 mg/kg/dag (8,5 gange MRHD baseret på mg/m² antaget for en voksen patient på 60 kg), uden at dødsårsagen kunne fastslås.

Der blev ikke observeret nogen effekt på adfærd eller reproduktionsevne for de overlevende unge rotter.

Plasma aliskiren-eksponering (AUC) hos 8 dage gamle rotter var næsten fire gange højere end hos 14 dage gamle rotter ved 100 mg/kg/dag. Plasma-eksponeringen for aliskiren hos 14 dage gamle rotter var mellem 85 og 387 gange højere end hos voksne rotter på 64 dage.

Et enkeltdosisstudie blev udført hos unge rotter i alderen 14, 21, 24, 28, 31 eller 36 dage. Ingen mortalitet eller signifikant toksicitet blev observeret. Plasma-eksponeringen var ca. 100 gange højere hos 14 dage gamle rotter og 3 gange højere hos 21 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter.

Et mekanistisk studie blev udført for at undersøge forholdet mellem alder, aliskiren-eksponering og MDR1- og OATP2-ekspressionsmodning hos rotter. Resultaterne viste, at udviklingsmæssige ændringer i aliskiren-eksponeringen korrelerede med ontogenesen af transportermodning i jejunum, lever, nyrer og hjerne.

Aliskirens farmakokinetik blev undersøgt hos 8 til 28 dage gamle rotter ved intravenøs indgift af aliskiren på 3 mg/kg. Aliskiren-clearance steg aldersafhængigt. Clearance hos 8 eller 14 dage gamle rotter var sammenlignelige, men ved disse aldre var clearance kun omkring 23 % af clearance hos 21 dage gamle rotter og 16 % af clearance hos 28 dage gamle rotter.

Disse studier indikerer, at ekstremt høj aliskiren-eksponering (>400 gange højere hos 8 dage gamle rotter sammenlignet med voksne rotter) og høj akut toksicitet hos unge rotter skyldes umodent MDR1, hvilket antyder, at der hos pædiatriske patienter med umodent MDR1 muligvis kan forekomme overeksponering for aliskiren (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Både kliniske og ikke-kliniske sikkerhedsdata for amlodipin er veletableret.

Reproduktionstoksikologi

Reproduktionsstudier med rotter og mus har vist forsinket fødsel, forlænget fødsel og nedsat overlevelse af afkommet ved doser ca. 50 gange højere end de maksimalt anbefalede doser til mennesker baseret på mg/kg.

Nedsat fertilitet

Der sås ingen effekt på fertiliteten hos rotter behandlet med amlodipin (hanner i 64 dage og hunner i 14 dage før parring) ved doser op til 10 mg/kg/dag (8 gange* den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 10 mg baseret på mg/m²). I et andet rottestudie, hvor hanrotter blev behandlet med amlodipinbesilat i 30 dage med en dosis sammenlignelig med doser til mennesker baseret på mg/kg, blev der fundet nedsat follikelstimulerende hormon og testosteron i plasma, nedsat spermdensitet samt nedsat antal modne spermatiske celler og Sertoliceller.

Karcinogenicitet, mutagenicitet

I studier med rotter og mus, der fik amlodipin i foderet i to år ved koncentrationer beregnet til at give daglige dosisniveauer på 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg, sås ingen tegn på karcinogenicitet. Den højeste dosis (for mus lig med og for rotter 2 gange* den maksimalt anbefalede kliniske dosis på 10 mg baseret på mg/m²) var tæt på den maksimalt tolererede dosis for mus, men ikke for rotter.

Mutagenicitetsstudier viste ingen lægemiddelrelaterede virkninger på hverken gen- eller kromosomniveau.

*Baseret på en patient på 50 kg

Rasilamlo

Prækliniske sikkerhedsstudier har vist, at kombinationen af aliskiren og amlodipin er veltolereret hos rotter. Hændelserne fra et 2- og 13 ugers oral toksicitetstudie i rotter var tilsvarende dem set med aliskiren og amlodipin, når begge stoffer gives alene. Der blev ikke set nye toksiciteter eller øget alvorlighed af toksiciteterne, som kunne forbindes med nogle af stofferne.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Silica, kolloid vandfri

Filmovertræk

Hypromellose
Macrogol
Talcum
Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

PVC/PCTFE – Alu blister:
18 måneder

PA/Alu/PVC – Alu blister:
18 måneder

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) – Alu-kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56, 98 tabletter.

Multipakninger indeholdende 280 tabletter (20 pakninger af 14).

PVC/polychlortrifluorethylen (PCTFE) - Alu-blister:

Enkeltpakninger indeholdende 30, 90 tabletter.

Enkeltdosispakning (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 56x1 tabletter.

Enkeltdoserede multipakninger (perforeret enkeltdosisblister) indeholdende 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1).

PA/Alu/PVC - Alu kalenderblister:

Enkeltpakninger indeholdende 14, 28, 56 tabletter.

Multipakninger indeholdende 98 tabletter (2 pakninger af 49) og 280 tabletter (20 pakninger af 14).

Ikke alle pakningsstørrelser og styrker er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Storbritannien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/043-056

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 14. april 2011

Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende PSUR'er for dette lægemiddel i overensstemmelse med kravene på listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger, vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/001	14 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/010	14 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/002	28 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/011	28 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/003	30 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/004	56 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/012	56 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/007	56x1 tabletter (PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/005	90 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/006	98 tabletter (PVC/PCTFE blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmoverttrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmoverttrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukne tabletter

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 280 (20 pakninger af 14) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/013	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/008	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/009	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/014	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
KUN TIL KALENDERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTER (PCTFE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/015	14 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/024	14 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/016	28 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/025	28 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/017	30 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/018	56 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/026	56 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/021	56x1 tabletter (PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/019	90 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/020	98 tabletter (PVC/PCTFE blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 150 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 280 (20 pakninger af 14) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/027	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/022	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/023	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/028	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)****KUN TIL KALENDERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmoverttrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTER (PCTFE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/029	14 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/038	14 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/030	28 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/039	28 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/031	30 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/032	56 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/040	56 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/035	56x1 tabletter (PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/033	90 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/034	98 tabletter (PVC/PCTFE blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmoverttrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukne tabletter

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 280 (20 pakninger af 14) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/041	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/036	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/037	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/042	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
KUN TIL KALENDERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTER (PCTFE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL ENKELTPAKNING (perforeret enkeltdosisblister)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmoverttrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmoverttrukne tabletter

14 tabletter
28 tabletter
30 tabletter
56 tabletter
56x1 tabletter
90 tabletter
98 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/043	14 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/052	14 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/044	28 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/053	28 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/045	30 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/046	56 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/054	56 tabletter (PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/049	56x1 tabletter (PVC/PCTFE enkelt-dosisblister)
EU/1/11/686/047	90 tabletter (PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/048	98 tabletter (PVC/PCTFE blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL DELPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukne tabletter

Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 2 pakninger, der hver indeholder 49x1 tabletter.
Del af en multipakning bestående af 20 pakninger, der hver indeholder 14 tabletter.
Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTPAKNING (INKLUSIVE BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmovertukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 300 mg aliskiren (som aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som amlodipin besylat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertukne tabletter

Multipakning med 98 (2 pakninger af 49) tabletter
Multipakning med 280 (20 pakninger af 14) tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.
Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/686/055	98 tabletter (2x49, PA/Alu/PVC blister)
EU/1/11/686/050	98 tabletter (2x49x1, PVC/PCTFE enkeltdosisblister)
EU/1/11/686/051	280 tabletter (20x14, PVC/PCTFE blister)
EU/1/11/686/056	280 tabletter (20x14, PA/Alu/PVC blister)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PVC/PCTFE ELLER PA/Alu/PVC)
KUN TIL KALENDERPAKNING****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmovertrukne tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Mandag
Tirsdag
Onsdag
Torsdag
Fredag
Lørdag
Søndag

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**PERFOREREDE ENKELTDOSISBLISTER (PCTFE)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletter
Aliskiren/amlodipin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmovertrukne tabletter

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmovertrukne tabletter

Aliskiren/amlodipin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apoteketspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilamlo
3. Sådan skal du tage Rasilamlo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rasilamlo indeholder to aktive stoffer, som kaldes aliskiren og amlodipin. Begge disse stoffer hjælper med at kontrollere for højt blodtryk (hypertension).

Aliskiren er en reninhæmmer. Det nedsætter den mængde angiotensin-II, kroppen kan producere. Angiotensin-II får blodkarrene til at trække sig sammen, hvilket øger blodtrykket. Når mængden af angiotensin-II mindskes, kan blodkarrene slappe af, og det sænker blodtrykket.

Amlodipin tilhører en gruppe stoffer, som hedder calcium-antagonister, der hjælper til med at kontrollere forhøjet blodtryk. Amlodipin får blodkarrene til at udvide sig og slappe af, og derved sænkes blodtrykket.

Forhøjet blodtryk øger belastningen på hjerte og blodkar. Hvis det fortsætter i lang tid, kan det beskadige blodkarrene i hjernen, hjertet og nyrerne, som kan føre til slagtilfælde, hjertesvigt, hjerteanfald eller nyresvigt. Når blodtrykket sænkes til normalt niveau, mindskes risikoen for at få disse sygdomme.

Anvendelse

Rasilamlo kan bruges til behandling af forhøjet blodtryk hos voksne patienter, som ikke kan få deres blodtryk passende kontrolleret med aliskiren eller amlodipin anvendt alene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rasilamlo

Brug ikke Rasilamlo

- hvis du er allergisk over for aliskiren eller amlodipin, et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6) eller andre dihydropyridin-afledte lægemidler (kendt som calcium-antagonister).
- hvis du har oplevet følgende symptomer på angioødem (svært ved at trække vejret eller synke eller har haft hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge):
 - angioødem når du har taget aliskiren
 - arveligt angioødem
 - angioødem uden kendt årsag
- hvis du er mellem tre og ni måneder henne i graviditeten
- hvis du tager nogen af følgende lægemidler:
 - ciclosporin (medicin, der bruges til organtransplantation for at undgå afstødning af organet. Bruges også til andre tilstande, fx gigt eller hudeksem)
 - itraconazol (medicin, der bruges til behandling af svampeinfektioner)
 - quinidin (medicin, som bruges til at korrigere hjerterytmen)
- hvis du har sukkersyge eller nedsat nyrefunktion, og du bliver behandlet med nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril eller
 - en angiotensin II-receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan
- hvis patienten er under 2 år
- hvis du har et meget lavt blodtryk
- hvis du lider af shock, inkl. kardiogent shock
- hvis du har en forsnævring af aortaklappen (aortastenose)
- hvis du har hjerteproblemer efter et akut hjertetilfælde

Hvis noget af ovenstående gælder for dig, skal du ikke tage Rasilamlo og du skal kontakte din læge.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Rasilamlo:

- hvis du lider af opkastning eller diarré, eller hvis du tager et diuretikum (medicin, som øger den mængde urin, du producerer)
- hvis du tidligere har haft angioødem (svært ved at trække vejret eller at synke eller har hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge). Hvis det sker, skal du stoppe med at tage Rasilamlo og du skal kontakte din læge
- hvis du tager nogen af følgende typer lægemidler, som bruges til at behandle for højt blodtryk:
 - en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer, som fx enalapril, lisinopril, ramipril eller
 - en angiotensin-II receptorblokker, som fx valsartan, telmisartan, irbesartan
- hvis du har sukkersyge (diabetes, højt blodsukker)
- hvis du har hjerteproblemer
- hvis du er på en salt-fattig diæt
- hvis din urinmængde er markant nedsat i 24 timer eller længere tid, og/eller hvis du har alvorlige nyreproblemer (fx hvis dialyse er nødvendig) eller en forsnævring eller blokade af blodårerne som tilfører blod til nyrene
- hvis du har nedsat nyrefunktion, vil din læge nøje overveje, om Rasilamlo er egnet til dig, og kan vælge at følge dig nøje

- hvis du har leverproblemer (nedsat leverfunktion)
- hvis du har nyrearteriestenose (forsnævring af blodkarrene til en eller begge nyrer)
- hvis du har alvorligt hjertesvigt (en hjertesygdom, hvor dit hjerte ikke kan pumpe tilstrækkeligt blod rundt i kroppen)

Din læge vil eventuelt måle din nyrefunktion, dit blodtryk og elektrolytter (fx kalium) i dit blod med jævne mellemrum.

Se også information under overskriften ”Tag ikke Rasilamlo”.

Børn og unge

Rasilamlo er beregnet til behandling af voksne.

Rasilamlo må ikke bruges til behandling af børn fra fødslen og op til 2 år. Det bør ikke bruges til børn fra 2 år og op til 6 år og anbefales ikke til børn og unge fra 6 år og op til 18 år.

Ældre

Hos de fleste patienter på 65 år og derover giver en dosis på 300 mg aliskiren ikke yderligere blodtryksnedsættelse sammenlignet med en dosis på 150 mg.

Brug af anden medicin sammen med Rasilamlo

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nylig.

Fortæl det til din læge, hvis du bruger nogen af følgende lægemidler:

- en angiotensin-II receptorblokker eller en angiotensin-konverteringsenzym (ACE)-hæmmer (se også information under overskrifterne ”Tag ikke Rasilamlo” og ”Advarsler og forsigtighedsregler”)
- medicin, som bruges til nedsætte blodtrykket, diuretika (medicin, som øger den mængde urin, du producerer), især kaliumbesparende medicin, kaliumtilskud, salterstatninger, som indeholder kalium, eller heparin
- ketoconazol, medicin, der bruges til at behandle svampeinfektioner
- verapamil, medicin der bruges til at sænke forhøjet blodtryk, til at korrigere hjerterytmen eller til at behandle angina pectoris
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin, der er antibiotika og bruges til behandling af infektioner
- amiodaron, medicin, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
- atorvastatin, medicin, der bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- antiepileptika (fx carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidon)
- rifampicin, medicin, der bruges til at forebygge eller behandle infektioner
- prikbladet perikum (*hypericum perforatum*), naturmedicin, der bruges til at bringe humøret i vejret
- visse typer af smertestillende medicin kaldet ikke-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) (bruges hovedsageligt af patienter over 65 år).
- diltiazem, medicin, som bruges til behandling af hjerteproblemer
- ritonavir, medicin til behandling af virusinfektioner

Det kan være nødvendigt at din læge ændrer din dosis og/eller tager andre forholdsregler, hvis du bruger et af følgende lægemidler:

- furosemid eller torasemid, er medicin, der tilhører gruppen kaldet diuretika og som bruges til at øge mængden af den urin, du producerer. Diuretika bruges også til behandling af visse hjerteproblemer (hjertesvigt) eller ophobning af væske (ødem)
- visse lægemidler, som bruges til behandling af infektioner, som fx ketoconazol

Brug af Rasilamlo sammen med mad og drikke

Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakter (inkl. urteteer).

Graviditet

Du må ikke tage dette lægemiddel, hvis du er gravid (se afsnittet ”Tag ikke Rasilamlo”). Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du straks stoppe med at tage det og kontakte din læge. Hvis du har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Normalt vil din læge råde dig til at stoppe med at tage Rasilamlo, inden du bliver gravid, og råde dig til at tage anden medicin i stedet for Rasilamlo. Rasilamlo frarådes i den tidlige periode af graviditeten, og må ikke tages, hvis du er mere end 3 måneder henne i graviditeten, fordi det kan forårsage alvorlig skade på din baby, hvis det tages efter tredje måned af graviditeten.

Amning

Fortæl din læge, hvis du ammer, eller hvis du skal starte med at amme. Behandling med Rasilamlo frarådes til mødre, som ammer. Hvis du ønsker at amme, kan din læge vælge en anden behandling til dig. Dette er især vigtigt, hvis dit barn er nyfødt eller blev født for tidligt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Amlodipin, et af de aktive stoffer i Rasilamlo, kan gøre dig svimmel og sløv. Hvis du oplever dette, må du ikke køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner.

3. Sådan skal du tage Rasilamlo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning og overskrid ikke den anbefalede dosis. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis af Rasilamlo er en tablet daglig.

Virkningen på blodtrykket ses inden for 1 uge og maksimal virkning opnås efter ca. 4 ugers behandling. Hvis dit blodtryk ikke er optimalt kontrolleret efter 4 til 6 uger, kan din læge tilpasse din dosis.

Indtagelse

Slug tabletten hel med vand. Du skal tage dette lægemiddel sammen med et let måltid mad, én gang daglig, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Du skal undgå at tage dette lægemiddel sammen med frugtjuice og/eller drikkevarer, der indeholder planteekstrakt (inkl. urteteer). I løbet af behandlingen kan lægen justere dosis afhængigt af dit blodtryk.

Hvis du har taget for meget Rasilamlo

Hvis du er kommet til at tage for mange Rasilamlo-tabletter, skal du straks kontakte en læge. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Rasilamlo

Hvis du glemmer at tage en dosis af denne medicin, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og derefter tage den næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du først husker den glemte dosis næste dag, skal du bare tage den næste tablet til sædvanlig tid. **Du må ikke** tage en dobbeltdosis (to tabletter samtidig) som erstatning for den glemte tablet.

Du må ikke stoppe med denne medicin, selvom du har det godt, medmindre du har aftalt det med din læge. Mennesker med forhøjet blodtryk bemærker ofte ingen tegn på dette problem. Mange føler sig helt raske. Det er meget vigtigt, at du tager medicinen nøjagtigt efter lægens anvisninger, hvis du vil opnå det bedste resultat og mindske risikoen for bivirkninger. Overhold dine aftaler med lægen, også selvom du føler dig rask.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Besvimelse og/eller uklarhed i forbindelse med lavt blodtryk kan opstå i begyndelsen af behandlingen med Rasilamlo. Hvis du oplever dette, skal du kontakte din læge **omgående**.

Som for alle kombinationer af to aktive stoffer kan bivirkninger, der er forbundet med de enkelte aktive stoffer, ikke udelukkes. Bivirkninger, der tidligere er indberettet for et af eller begge de aktive stoffer (aliskiren og amlodipin) i Rasilamlo og er anført herunder, kan forekomme ved brug af Rasilamlo.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige:

Nogle få patienter har oplevet disse alvorlige bivirkninger. **Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever noget af følgende:**

- Alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber) (*ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter*).
- Alvorlige allergiske reaktioner med symptomer som fx udslæt, kløe, hævet ansigt, læber eller tunge, besvær med at trække vejret, svimmelhed (*sjældent: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter*).
- Kvalme, manglende appetit, mørk-farvet urin eller gulfarvning af hud og øjne (tegn på leversygdom) (*hyppighed ikke kendt*).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lavt blodtryk
- hævede hænder, ankler eller fødder (perifere ødemer)
- diarré
- ledsmerter
- højt indhold af kalium i blodet
- svimmelhed
- søvnighed
- hovedpine
- hedsure
- mavesmerter
- kvalme
- træthed
- hjertebanken

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- hududslæt (dette kan også være symptomer på en overfølsomhedsreaktion eller angioødem – se ”Sjældne” bivirkninger herunder)
- nyreproblemer inklusive akut nyresvigt (svært nedsat urinproduktion)
- alvorlige hudreaktioner (toksisk epidermal nekrolyse og/eller bivirkninger fra slimhinden i munden - rød hud, blæredannelse omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber)
- hoste
- kløe
- hududslæt (inklusive kløende udslæt og nældefeber)
- forhøjede leverenzymmer
- søvnløshed
- humørsvingninger (inklusive angst)
- depression
- rysten
- smagsforstyrrelser
- pludseligt, kortvarigt bevidsthedstab
- nedsat følsomhed i huden
- prikken i huden eller følelsesløshed
- synsforstyrrelse (inklusive dobbeltsyn)
- ringen for ørene
- kortåndethed
- løbenæse
- opkastning
- ubehag i maven efter et måltid
- ændringer i tarmfunktionen (inklusive diarré og forstoppelse)
- mundtørhed
- hårtab
- røde områder på huden
- misfarvning af huden
- øget svedtendens
- udslæt over hele kroppen
- muskelsmerter
- muskelkramper
- rygsmerter
- problemer med vandladningen
- natlig vandladning
- øget behov for vandladning
- impotens
- forstørrede bryster hos mænd
- brystmerter
- svækkelse
- smerte
- følelse af utilpashed
- vægtøgning
- vægttab

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktisk reaktion)
- overfølsomhedsreaktioner (allergiske reaktioner) og angioødem (symptomerne kan være besvær med at trække vejret eller med at synke, udslæt, kløe, nældefeber eller hævet ansigt, hænder og fødder, øjenomgivelser, læber og/eller tunge, svimmelhed)
- forhøjet indhold af kreatinin i blodet
- hudrødme (erytem)
- forvirring

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 patienter):

- lavt niveau af hvide blodlegemer og blodplader
- højt blodsukker
- øget muskelstivhed og svært ved at strække ud
- følelse af snurren og følelsesløshed med fornemmelse af brændende fingre og tær
- hjerteanfald
- uregelmæssigt hjerteslag (puls)
- betændelse i blodkarrene
- kraftig smerte i øvre del af maven
- betændelse i mavehinden
- blødende, ømme eller hævede gummer
- betændelse i leveren
- unormale resultater i leverfunktionstest
- hudreaktioner med rødme og afskalning, blister omkring læber, øjne eller mund
- tør hud, udslæt og kløende udslæt
- hududslæt med afskalning
- udslæt, rød hud; blister omkring læber, øjne eller mund, hudafskalning, feber
- hævelse, især af ansigt og svælg
- øget hudfølsomhed over for solen

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- svimmelhed med følelse af at dreje rundt
- lavt indhold af natrium i blodet

Fortæl det til din læge, hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig alvorligt. Det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Rasilamlo.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Sundhedsstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterforlien efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rasilamlo indeholder:

- Hver Rasilamlo 150 mg/5 mg overtrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat). Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, vandfri silica kolloid, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum, gul jernoxid (E 172) og rød jernoxid (E 172).
- Hver Rasilamlo 150 mg/10 mg overtrukken tablet indeholder 150 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat). Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, vandfri silica kolloid, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum og gul jernoxid (E 172).
- Hver Rasilamlo 300 mg/5 mg overtrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 5 mg amlodipin (som besylat). Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, vandfri silica kolloid, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum og gul jernoxid (E 172).
- Hver Rasilamlo 300 mg/10 mg overtrukken tablet indeholder 300 mg aliskiren (som hemifumarat) og 10 mg amlodipin (som besylat). Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearat, vandfri silica kolloid, hypromellose, titandioxid (E 171), macrogol, talcum og gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, udadbuede, ovale filmovertrukne tabletter præget med "T2" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmovertrukne tabletter er gule, udadbuede, ovale filmovertrukne tabletter præget med "T7" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmovertrukne tabletter er mørkegule, udadbuede, ovale filmovertrukne tabletter præget med "T11" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmovertrukne tabletter er brungule, udadbuede, ovale filmovertrukne tabletter præget med "T12" på den ene side og "NVR" på den anden side.

Rasilamlo er tilgængelig i pakninger, der indeholder 14, 28, 56 eller 98 tabletter (i kalenderpakninger), 30 eller 90 tabletter (i normale blisterpakninger) og 56x1 tabletter (som perforerede enkeltdosisblisterpakninger).

Det er også tilgængeligt i multipakninger på 98 tabletter (2 pakninger af 49) og 280 tabletter (20 pakninger af 14) i kalenderpakninger og 98x1 tabletter (2 pakninger af 49x1) som perforerede enkeltdosisblisterpakninger).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Storbritannien

Fremstiller

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en for aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydrochlorthiazid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I rapporteringsperioden har et antal alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger (ADRs) i form af "hyponatriæmi" i datakilder for tiden efter markedsføring givet anledning til bekymring, og ført til, at indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) har indsendt en kumulativ oversigt. Den kumulative oversigt omfatter 187 tilfælde, af hvilke 57 var tilstrækkeligt dokumenterede, i 8 af disse tilfælde kunne en kausal sammenhæng ikke udelukkes. I yderligere 3 tilfælde, hvor svær hyponatriæmi var forbundet med neurologiske symptomer, så som hjerneødem eller svær forvirring, og cerebralt ødem, kunne kausalitet heller ikke udelukkes.

MAH indsendte en analyse af 1407 tilfælde af "dyspnø", i 13 af disse tilfælde forsvandt bivirkningen efter seponering, og i 3 tilfælde opstod den igen efter reeksponering. PRAC anså tilfældene med seponering og reeksponering for at være vigtige for vurderingen af kausal sammenhæng, da de bidrager til at bekræfte sikkerhedssignalet.

Set i lyset af de tilgængelige data vedrørende aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydrochlorthiazid, anser PRAC det for ønskeligt med en ændring af produktinformationen. CHMP er enig i PRACs videnskabelige konklusion.

Begrundelser for at anbefale ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydrochlorthiazid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de lægemidler, der indeholder de aktive stoffer aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hydrochlorthiazid er gunstigt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelse ændres.