

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Arzneimittel nicht länger zugelassen

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Besylat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgelbe, konvexe, ovale Tablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „T2“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasilamlo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilamlo beträgt täglich eine Tablette.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Rasilamlo kann zusammen mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln gegeben werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Dosierung bei Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Rasilamlo 150 mg/5 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 150 mg Aliskiren oder 5 mg Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.

Ein Patient, der dosislimitierende Nebenwirkungen auf einen der beiden Wirkstoffe zeigt, kann zur Erreichung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung auf eine Stärke von Rasilamlo, die eine geringere Menge dieses Wirkstoffes enthält, umgestellt werden.

Vor dem Wechsel auf die fixe Kombination wird gegebenenfalls eine individuelle Dosistitration mit jedem der beiden Wirkstoffe empfohlen. Ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zur fixen Kombination kann in Betracht gezogen werden, sofern es klinisch angebracht ist und mit der oben genannten Dosierungsanleitung übereinstimmt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Rasilamlo, insbesondere bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilamlo bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Rasilamlo ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren wegen Sicherheitsbedenken aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition nicht eingesetzt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilamlo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Rasilamlo und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).

- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilamlo abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Aliskiren liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasilamlo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die in kontrollierten Kurzzeitstudien mit Rasilamlo behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie gering (0,2%).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ oder $1,70$ mg/dl bei Frauen und ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ oder $2,00$ mg/dl bei Männern und/oder geschätzte GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Rasilamlo mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Rasilamlo bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasilamlo unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Rasilez bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

Begrenzte Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern im Alter zwischen 6 und unter 18 Jahren sind vorhanden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2.).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasilamlo

Mit Rasilamlo wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher sind in diesem Abschnitt Informationen zu den Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind, aufgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Amlodipin bewirkt bei gesunden Probanden keine wesentliche Änderung in der pharmakokinetischen Exposition (AUC) im Steady State und in der Maximalkonzentration (C_{max}) beider Wirkstoffe.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten*

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilamlo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht zusammen mit Rasilamlo eingenommen werden.

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

- *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)*

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit Fruchtsäften oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, sollte vermieden werden.

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow 28\%$), Amlodipin ($\uparrow 29\%$) oder Cimetidin ($\uparrow 19\%$) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{\max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasilamlo verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasilamlo bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt.

Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgeben.

Da nur ungenügende/begrenzte Informationen über die Ausscheidung von Aliskiren und Amlodipin in die Muttermilch bei Mensch und Tier vorliegen, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Anwendung von Rasilamlo bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rasilamlo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Rasilamlo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasilamlo vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasilamlo gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasilamlo beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasilamlo durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren und Amlodipin. Die Informationen zur Sicherheit von Rasilamlo bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rasilamlo sind Hypotonie und periphere Ödeme. Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasilamlo (Aliskiren und Amlodipin) berichtet wurden und in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten sind, können auch unter Rasilamlo auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die unter Rasilamlo oder der Monotherapie mit einem oder beiden der zwei Bestandteile beobachteten Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Bei Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer festen Dosiskombination beobachtet wurden, wird in der nachfolgenden Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie ^{am} , Thrombozytopenie ^{am}
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen ^a , Überempfindlichkeitsreaktionen ^a
Sehr selten	Allergische Reaktionen ^{am}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie ^{am}
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit ^{am} , Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände) ^{am} , Depression ^{am}
Selten	Verwirrtheit ^{am}
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit ^{am} , Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung) ^{am}
Gelegentlich	Tremor ^{am} , Geschmacksstörung ^{am} , Synkope ^{am} , Hypästhesie ^{am} , Parästhesie ^{am}
Sehr selten	Hypertonie ^{am} , periphere Neuropathie ^{am}
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen) ^{am}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus ^{am}
Nicht bekannt	Vertigo ^a
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel ^{a,am} , Palpitationen ^{a,am} , periphere Ödeme ^{c,a,am,*}
Sehr selten	Myokardinfarkt ^{am} , Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern) ^{am}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush ^{am} , Hypotonie ^{c,a,am}
Sehr selten	Vaskulitis ^{am}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot ^{a, am} , Rhinitis ^{am} , Husten ^{a,am}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö ^a , Bauchschmerzen ^{am} , Übelkeit ^{a,am}
Gelegentlich	Erbrechen ^{a,am} , Dyspepsie ^{am} , veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation) ^{am} , trockener Mund ^{am}
Sehr selten	Pankreatitis ^{am} , Gastritis ^{am} , Gingivahyperplasie ^{am}
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis ^{a,am} , Ikterus ^{a,am} , Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase) ^{am}
Nicht bekannt	Lebererkrankungen ^{a,**} , Leberversagen ^{a,***}

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ^a , toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) ^a , Reaktionen der Mundschleimhaut ^a , Hautausschlag ^{a,am} , Juckreiz ^{a,am} , Urtikaria ^{a,am} , Alopezie ^{am} , Purpura ^{am} , Entfärbung der Haut ^{am} , verstärktes Schwitzen ^{am} , Exanthem ^{am}
Selten	Angioödem ^a , Erythem ^a
Sehr selten	Erythema multiforme ^{am} , exfoliative Dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-Syndrom ^{am} , Quincke-Ödem ^{am} , Photosensibilisierung ^{am}
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie ^{a,am} , Knöchelschwellung ^{am}
Gelegentlich	Myalgie ^{am} , Muskelkrämpfe ^{am} , Rückenschmerzen ^{am}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen ^a , eingeschränkte Nierenfunktion ^a , Miktionsstörungen ^{am} , nächtlicher Harndrang ^{am} , häufigeres Wasserlassen ^{am}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz ^{am} , Gynäkomastie ^{am}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit ^{am}
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb ^{am} , Asthenie ^{am} , Schmerzen ^{am} , Unwohlsein ^{am}
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie ^a
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme ^a , Gewichtszunahme ^{am} , Gewichtsabnahme ^{am}
Selten	Abfall des Hämoglobins ^a , Abfall des Hämatokrits ^a , Anstieg des Blutkreatinins ^a
Nicht bekannt	Hyponatriämie ^a

^c Unter Rasilamlo beobachtete Nebenwirkung;

^a Unter der Monotherapie mit Aliskiren beobachtete Nebenwirkung;

^{am} Unter der Monotherapie mit Amlodipin beobachtete Nebenwirkung;* Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen für Rasilamlo in klinischen Studien waren periphere Ödeme, die in einer geringeren oder in einer mit der entsprechenden Amlodipin-Dosis vergleichbaren Inzidenz auftraten, aber häufiger als bei Aliskiren; ** Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung; *** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasilamlo auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptomen, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion/Angioödeme hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von Rasilamlo vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasilamlo wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren und Amlodipin.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasilamlo auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufigen Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renininhibitoren, ATC-Code: C09XA53

Rasilamlo vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren und Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten.

Rasilamlo

Die Kombinationsbehandlung mit Aliskiren und Amlodipin bietet sich auf Grund der Wirkungen dieser beiden Arzneistoffe auf verschiedene, aber komplementäre Systeme, die den Blutdruck kontrollieren, an. Kalziumkanalblocker wirken, indem sie den Einstrom von Kalziumionen in die glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäßwand hemmen. Dadurch werden die Kontraktion der glatten Muskelzellen und eine Vasokonstriktion verhindert. Renin-Inhibitoren unterdrücken die enzymatische Aktivität des Renins und blockieren dadurch die Bildung von Angiotensin II, dem hauptsächlich wirksamen Molekül des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II löst Vasokonstriktion sowie die Wiederaufnahme von Natrium und Wasser aus. Somit hemmt Amlodipin direkt die Vasokonstriktion und senkt den Gefäßwiderstand, während Aliskiren durch die Kontrolle der Angiotensin-II-Produktion ebenfalls die Vasokonstriktion verringern kann, aber zusätzlich die Wasser- und Natriumbilanz hin zu Werten verschiebt, die für normotensive Bedingungen notwendig sind. Die kombinierte Wirkung von Aliskiren und Amlodipin auf diese beiden zentralen blutdrucksenkenden Faktoren (Vasokonstriktion und RAAS-vermittelte hypertensive Wirkungen) resultiert in einer stärkeren antihypertensiven Wirkung als sie bei einer Monotherapie gesehen werden.

Rasilamlo wurde in einer Anzahl von aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie Langzeitstudien, in die insgesamt 5.570 Bluthochdruck-Patienten mit leichter bis mittlerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck zwischen 90 mmHg und 109 mmHg) eingeschlossen waren, untersucht.

Bei hypertensiven Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit einem der Wirkstoffe nicht ausreichend kontrolliert war, führte die einmal tägliche Gabe von Rasilamlo dosisabhängig zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Die Gabe von Rasilamlo bei Patienten, deren Blutdruck durch Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert war, führte nach einer Behandlungswoche zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als unter den Monotherapien mit diesen beiden Wirkstoffen. Eine beinahe maximale Wirkung wird nach vierwöchiger Therapie erzielt.

In einer Studie an 820 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit 300 mg Aliskiren angesprochen hatten, bewirkte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300 mg/10 mg eine durchschnittliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 18,0/13,1 mmHg, was statistisch signifikant größer war als unter Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. Die Kombination bei einer Dosis von 300 mg/5 mg zeigte ebenfalls eine statistisch signifikant größere Blutdrucksenkung als die Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. In einer Subgruppe von 584 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 300 mg/5 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 7,9/4,8 mmHg bzw. 11,7/7,7 mmHg, verglichen mit 300 mg Aliskiren (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 847 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung mit 10 mg Amlodipin angesprochen hatten, reduzierte die Kombination Aliskiren/Amlodipin 150 mg/10 mg bzw. 300 mg/10 mg den durchschnittlichen systolischen/diastolischen Blutdruck um 11,0/9,0 mmHg bzw. 14,4/11,0 mmHg, was statistisch größer als bei der Monotherapie mit 10 mg Amlodipin war. In einer Subgruppe von 549 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 150 mg/10 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 4,0/2,2 mmHg bzw. 7,6/4,7 mmHg, verglichen mit 10 mg Amlodipin (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 545 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg Amlodipin angesprochen hatten, erzielte die Kombination von 150 mg Aliskiren/5 mg Amlodipin eine größere Blutdrucksenkung als bei den Patienten, die auf Amlodipin 5 mg geblieben waren.

In einer 8-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit faktoriellem Design an 1.688 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie führte die Behandlung mit Rasilamlo in Dosierungen von 150 mg/5 mg bis 300 mg/10 mg bei einer Patientenpopulation mit einem mittleren Blutdruckausgangswert von 157,3/99,7 mmHg dosisabhängig zu klinisch bedeutenden Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/14,0 mmHg und 23,9/16,5 mmHg, verglichen mit 15,4/10,2 mmHg unter Aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg unter Amlodipin 10 mg und 6,8/5,4 mmHg unter Placebo. Diese Werte waren versus Placebo und Aliskiren bei allen Dosierungen statistisch signifikant. Die Blutdrucksenkung hielt unter der Kombination über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. In einer Subgruppe von 1.069 Patienten führte Rasilamlo zu mittleren Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/13,6 mmHg und 24,2/17,3 mmHg (Subgruppe aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

Die Sicherheit von Rasilamlo wurde in Studien mit bis zu einem Jahr Dauer bewertet.

Die Wirkungen von Rasilamlo auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und die Gesamtmortalität sowie auf Endorganschäden sind derzeit nicht bekannt.

Rasilamlo wurde an mehr als 2.800 Patienten in abgeschlossenen klinischen Studien verabreicht, darunter an 372 Patienten über ein Jahr oder länger. Bei der Behandlung mit Rasilamlo bei Dosierungen bis zu 300 mg/10 mg war die Gesamtinzidenz unerwünschter Erfahrungen vergleichbar zu den Monotherapien mit den beiden Einzelbestandteilen. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keine Assoziation mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Es gab keine neuen Nebenwirkungen, die speziell bei Rasilamlo auftraten, zusätzlich zu denen, die für die jeweiligen Monotherapien bekannt sind. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 1.688 Patienten mit leichter oder mittlerer Hypertonie wurde die Therapie wegen klinisch unerwünschter Ereignisse bei 1,7% der mit Rasilamlo behandelten Patienten abgebrochen versus 1,5% der Placebo-Patienten.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4% Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges $p=0,0787$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2% versus 30,3%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5% versus 12,4%), Hyperkaliämien (39,1% versus 29,0%), Hypotoniebedingten Ereignissen (19,9% versus 16,3%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,7%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 0,76-1,12; $p=0,41$, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95%-Konfidenzintervall: 1,15-2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95%-Konfidenzintervall: 0,50-0,94); p -Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9% versus 17,5%), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6% versus 12,1%) und Hypotonie (17,1% versus 12,6%) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasilamlo hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.375 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] $p<0,001$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasilamlo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{max} um 76% und die AUC_{0-tau} um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6-17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Aliskiren/Amlodipin

Nach oraler Einnahme von Rasilamlo werden die medianen Plasma-Spitzenkonzentrationen für Aliskiren nach 3 Stunden und für Amlodipin nach 8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Absorption von Rasilamlo sind im Nüchternzustand vergleichbar mit denen von Aliskiren und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden. Eine Bioäquivalenzstudie unter den Bedingungen nach leichter Mahlzeit wurde mit Rasilamlo nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmiteleinflusses nach standardisierter fettreicher Mahlzeit mit der Tablette 300 mg/10 mg als Fixkombination zeigten, dass Nahrung die Rate und das Ausmaß der Absorption von Aliskiren aus der Fixkombination in der gleichen Größenordnung verringert wie bei einer Aliskiren-Monotherapie. Wie beim Monopräparat hatte die Nahrung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin aus der Fixkombination.

Patientencharakteristika

Aliskiren

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (>65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Amlodipin

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Die Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz war in dieser Studie wie für Patienten dieser Altersgruppe erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Studien mit Jungtieren

Ein Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 8 Tage nach der Geburt über 4 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine hohe akute Mortalität (innerhalb von Stunden) und schwere Morbidität wurden bei 100 und 300 mg/kg/Tag (das 2,3- und 6,8-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache und ohne auftretende Anzeichen oder Prodromalsymptome beobachtet. Das Verhältnis der letalen Dosis von 100 mg/kg/Tag und der höchsten Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbare und messbare Schädigung hinterlässt (NOAEL), von 30 mg/kg/Tag ist unerwartet niedrig.

Eine weitere Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 14 Tage nach der Geburt für 8 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine verzögerte Mortalität wurde bei 300 mg/kg/Tag (8,5-fache MRHD auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache beobachtet.

Bei den überlebenden jungen Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Verhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Plasma-Aliskiren-Exposition (AUC) bei Ratten im Alter von 8 Tagen war fast 4-fach höher als die bei Ratten im Alter von 14 Tagen bei 100 mg/kg/Tag. Die Plasmaexposition gegenüber Aliskiren bei Ratten im Alter von 14 Tagen war zwischen 85- und 387-fach höher als bei erwachsenen Ratten im Alter von 64 Tagen.

Eine Einzeldosisstudie wurde bei jungen Ratten im Alter von 14, 21, 24, 28, 31 oder 36 Tagen nach der Geburt durchgeführt. Es wurde keine Mortalität oder signifikante Toxizität beobachtet. Die Plasmaexposition war etwa 100-fach höher bei Ratten im Alter von 14 Tagen und 3-fach höher bei Ratten im Alter von 21 Tagen, verglichen mit erwachsenen Ratten.

Es wurde eine mechanistische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Alter, Aliskiren-Exposition und Reifung der MDR1- und OATP2-Expression bei Ratten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die entwicklungsbedingten Veränderungen der Exposition gegenüber Aliskiren mit der Ontogenese der Transporterreifung in Jejunum, Leber, Niere und Gehirn korreliert.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Ratten im Alter von 8 bis 28 Tagen nach intravenöser Gabe von Aliskiren 3 mg/kg untersucht. Die Aliskiren-Clearance erhöhte sich altersabhängig. Die Clearance bei Ratten im Alter von 8 oder 14 Tagen war ähnlich, aber in diesem Alter betrug die Clearance nur etwa 23% der Clearance bei Ratten im Alter von 21 Tagen und 16% der Clearance bei Ratten im Alter von 28 Tagen.

Diese Studien zeigen, dass eine übermäßige Aliskiren-Exposition (> 400-fach höher bei 8 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten) und eine hohe akute Toxizität bei jungen Ratten durch ein unreifes MDR1 verursacht werden, was darauf hindeutet, dass bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1 die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition besteht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Rasilamlo

Präklinische Studien zur Sicherheit haben gezeigt, dass die Kombination von Aliskiren und Amlodipin von Ratten gut vertragen wurde. Die Befunde aus den 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien an Ratten stimmten mit den Studien zu Aliskiren und Amlodipin überein, bei denen beide Substanzen einzeln verabreicht wurden. Es traten keine neuen Toxizitäten oder höhere Schweregrade der Toxizitäten auf, die mit einer der beiden Substanzen in Verbindung standen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PCTFE-Alu-Blisters:
18 Monate

PA/Alu/PVC-Alu-Blisters:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblister:

Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.

Die Packungen mit 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blister):

Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Einzeldosenblister.

Die Packungen mit perforierten Einzeldosenblister zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblister):

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 14. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Besylat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, konvexe, ovale Tablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „T7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasilamlo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilamlo beträgt täglich eine Tablette.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Rasilamlo kann zusammen mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln gegeben werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Dosierung bei Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Rasilamlo 150 mg/10 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 10 mg Amlodipin allein oder mit Rasilamlo 150 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.

Ein Patient, der dosislimitierende Nebenwirkungen auf einen der beiden Wirkstoffe zeigt, kann zur Erreichung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung auf eine Stärke von Rasilamlo, die eine geringere Menge dieses Wirkstoffes enthält, umgestellt werden.

Vor dem Wechsel auf die fixe Kombination wird gegebenenfalls eine individuelle Dosistitration mit jedem der beiden Wirkstoffe empfohlen. Ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zur fixen Kombination kann in Betracht gezogen werden, sofern es klinisch angebracht ist und mit der oben genannten Dosierungsanleitung übereinstimmt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Rasilamlo, insbesondere bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilamlo bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Rasilamlo ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren wegen Sicherheitsbedenken aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition nicht eingesetzt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilamlo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Rasilamlo und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).

- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilamlo abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Aliskiren liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salz- oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salz- oder Flüssigkeitsmangel ist vor der Verabreichung von Rasilamlo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die in kontrollierten Kurzzeitstudien mit Rasilamlo behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie gering (0,2%).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ oder $1,70$ mg/dl bei Frauen und ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ oder $2,00$ mg/dl bei Männern und/oder geschätzte GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Rasilamlo mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Rasilamlo bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasilamlo unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Rasilez bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

Begrenzte Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern im Alter zwischen 6 und unter 18 Jahren sind vorhanden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2.).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasilamlo

Mit Rasilamlo wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher sind in diesem Abschnitt Informationen zu den Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind, aufgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Amlodipin bewirkt bei gesunden Probanden keine wesentliche Änderung in der pharmakokinetischen Exposition (AUC) im Steady State und in der Maximalkonzentration (C_{max}) beider Wirkstoffe.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten*

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilamlo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht zusammen mit Rasilamlo eingenommen werden.

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

- *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)*

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit Fruchtsäften oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, sollte vermieden werden.

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin (\downarrow 28%), Amlodipin (\uparrow 29%) oder Cimetidin (\uparrow 19%) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{\max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasilamlo verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasilamlo bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt.

Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Da nur ungenügende/begrenzte Informationen über die Ausscheidung von Aliskiren und Amlodipin in die Muttermilch bei Mensch und Tier vorliegen, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Anwendung von Rasilamlo bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rasilamlo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Rasilamlo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasilamlo vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasilamlo gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasilamlo beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasilamlo durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren und Amlodipin. Die Informationen zur Sicherheit von Rasilamlo bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rasilamlo sind Hypotonie und periphere Ödeme. Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasilamlo (Aliskiren und Amlodipin) berichtet wurden und in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten sind, können auch unter Rasilamlo auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die unter Rasilamlo oder der Monotherapie mit einem oder beiden der zwei Bestandteile beobachteten Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Bei Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer festen Dosiskombination beobachtet wurden, wird in der nachfolgenden Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie ^{am} , Thrombozytopenie ^{am}
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen ^a , Überempfindlichkeitsreaktionen ^a
Sehr selten	Allergische Reaktionen ^{am}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie ^{am}
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit ^{am} , Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände) ^{am} , Depression ^{am}
Selten	Verwirrtheit ^{am}
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit ^{am} , Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung) ^{am}
Gelegentlich	Tremor ^{am} , Geschmacksstörung ^{am} , Synkope ^{am} , Hypästhesie ^{am} , Parästhesie ^{am}
Sehr selten	Hypertonie ^{am} , periphere Neuropathie ^{am}
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen) ^{am}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus ^{am}
Nicht bekannt	Vertigo ^a
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel ^{a,am} , Palpitationen ^{a,am} , periphere Ödeme ^{c,a,am,*}
Sehr selten	Myokardinfarkt ^{am} , Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern) ^{am}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush ^{am} , Hypotonie ^{c,a,am}
Sehr selten	Vaskulitis ^{am}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot ^{a, am} , Rhinitis ^{am} , Husten ^{a,am}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö ^a , Bauchschmerzen ^{am} , Übelkeit ^{a,am}
Gelegentlich	Erbrechen ^{a,am} , Dyspepsie ^{am} , veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation) ^{am} , trockener Mund ^{am}
Sehr selten	Pankreatitis ^{am} , Gastritis ^{am} , Gingivahyperplasie ^{am}
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis ^{a,am} , Ikterus ^{a,am} , Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase) ^{am}
Nicht bekannt	Lebererkrankungen ^{a,**} , Leberversagen ^{a,***}

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ^a , toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) ^a , Reaktionen der Mundschleimhaut ^a , Hautausschlag ^{a,am} , Juckreiz ^{a,am} , Urtikaria ^{a,am} , Alopezie ^{am} , Purpura ^{am} , Entfärbung der Haut ^{am} , verstärktes Schwitzen ^{am} , Exanthem ^{am}
Selten	Angiödem ^a , Erythem ^a
Sehr selten	Erythema multiforme ^{am} , exfoliative Dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-Syndrom ^{am} , Quincke-Ödem ^{am} , Photosensibilisierung ^{am}
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie ^{a,am} , Knöchelschwellung ^{am}
Gelegentlich	Myalgie ^{am} , Muskelkrämpfe ^{am} , Rückenschmerzen ^{am}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen ^a , eingeschränkte Nierenfunktion ^a , Miktionsstörungen ^{am} , nächtlicher Harndrang ^{am} , häufigeres Wasserlassen ^{am}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz ^{am} , Gynäkomastie ^{am}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit ^{am}
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb ^{am} , Asthenie ^{am} , Schmerzen ^{am} , Unwohlsein ^{am}
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie ^a
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme ^a , Gewichtszunahme ^{am} , Gewichtsabnahme ^{am}
Selten	Abfall des Hämoglobins ^a , Abfall des Hämatokrits ^a , Anstieg des Blutkreatinins ^a
Nicht bekannt	Hyponatriämie ^a

^c Unter Rasilamlo beobachtete Nebenwirkung;

^a Unter der Monotherapie mit Aliskiren beobachtete Nebenwirkung;

^{am} Unter der Monotherapie mit Amlodipin beobachtete Nebenwirkung; * Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen für Rasilamlo in klinischen Studien waren periphere Ödeme, die in einer geringeren oder in einer mit der entsprechenden Amlodipin-Dosis vergleichbaren Inzidenz auftraten, aber häufiger als bei Aliskiren; ** Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung; *** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasilamlo auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptomen, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion/Angioödeme hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von Rasilamlo vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasilamlo wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren und Amlodipin.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasilamlo auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufigen Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renininhibitoren, ATC-Code: C09XA53

Rasilamlo vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren und Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten.

Rasilamlo

Die Kombinationsbehandlung mit Aliskiren und Amlodipin bietet sich auf Grund der Wirkungen dieser beiden Arzneistoffe auf verschiedene, aber komplementäre Systeme, die den Blutdruck kontrollieren, an. Kalziumkanalblocker wirken, indem sie den Einstrom von Kalziumionen in die glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäßwand hemmen. Dadurch werden die Kontraktion der glatten Muskelzellen und eine Vasokonstriktion verhindert. Renin-Inhibitoren unterdrücken die enzymatische Aktivität des Renins und blockieren dadurch die Bildung von Angiotensin II, dem hauptsächlich wirksamen Molekül des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II löst Vasokonstriktion sowie die Wiederaufnahme von Natrium und Wasser aus. Somit hemmt Amlodipin direkt die Vasokonstriktion und senkt den Gefäßwiderstand, während Aliskiren durch die Kontrolle der Angiotensin-II-Produktion ebenfalls die Vasokonstriktion verringern kann, aber zusätzlich die Wasser- und Natriumbilanz hin zu Werten verschiebt, die für normotensive Bedingungen notwendig sind. Die kombinierte Wirkung von Aliskiren und Amlodipin auf diese beiden zentralen blutdrucksenkenden Faktoren (Vasokonstriktion und RAAS-vermittelte hypertensive Wirkungen) resultiert in einer stärkeren antihypertensiven Wirkung als sie bei einer Monotherapie gesehen werden.

Rasilamlo wurde in einer Anzahl von aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie Langzeitstudien, in die insgesamt 5.570 Bluthochdruck-Patienten mit leichter bis mittlerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck zwischen 90 mmHg und 109 mmHg) eingeschlossen waren, untersucht.

Bei hypertensiven Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit einem der Wirkstoffe nicht ausreichend kontrolliert war, führte die einmal tägliche Gabe von Rasilamlo dosisabhängig zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Die Gabe von Rasilamlo bei Patienten, deren Blutdruck durch Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert war, führte nach einer Behandlungswoche zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als unter den Monotherapien mit diesen beiden Wirkstoffen. Eine beinahe maximale Wirkung wird nach vierwöchiger Therapie erzielt.

In einer Studie an 820 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit 300 mg Aliskiren angesprochen hatten, bewirkte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300 mg/10 mg eine durchschnittliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 18,0/13,1 mmHg, was statistisch signifikant größer war als unter Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. Die Kombination bei einer Dosis von 300 mg/5 mg zeigte ebenfalls eine statistisch signifikant größere Blutdrucksenkung als die Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. In einer Subgruppe von 584 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 300 mg/5 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 7,9/4,8 mmHg bzw. 11,7/7,7 mmHg, verglichen mit 300 mg Aliskiren (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 847 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung mit 10 mg Amlodipin angesprochen hatten, reduzierte die Kombination Aliskiren/Amlodipin 150 mg/10 mg bzw. 300 mg/10 mg den durchschnittlichen systolischen/diastolischen Blutdruck um 11,0/9,0 mmHg bzw. 14,4/11,0 mmHg, was statistisch größer als bei der Monotherapie mit 10 mg Amlodipin war. In einer Subgruppe von 549 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 150 mg/10 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 4,0/2,2 mmHg bzw. 7,6/4,7 mmHg, verglichen mit 10 mg Amlodipin (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 545 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg Amlodipin angesprochen hatten, erzielte die Kombination von 150 mg Aliskiren/5 mg Amlodipin eine größere Blutdrucksenkung als bei den Patienten, die auf Amlodipin 5 mg geblieben waren.

In einer 8-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit faktoriellem Design an 1.688 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie führte die Behandlung mit Rasilamlo in Dosierungen von 150 mg/5 mg bis 300 mg/10 mg bei einer Patientenpopulation mit einem mittleren Blutdruckausgangswert von 157,3/99,7 mmHg dosisabhängig zu klinisch bedeutenden Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/14,0 mmHg und 23,9/16,5 mmHg, verglichen mit 15,4/10,2 mmHg unter Aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg unter Amlodipin 10 mg und 6,8/5,4 mmHg unter Placebo. Diese Werte waren versus Placebo und Aliskiren bei allen Dosierungen statistisch signifikant. Die Blutdrucksenkung hielt unter der Kombination über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. In einer Subgruppe von 1.069 Patienten führte Rasilamlo zu mittleren Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/13,6 mmHg und 24,2/17,3 mmHg (Subgruppe aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

Die Sicherheit von Rasilamlo wurde in Studien mit bis zu einem Jahr Dauer bewertet.

Die Wirkungen von Rasilamlo auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und die Gesamtmortalität sowie auf Endorganschäden sind derzeit nicht bekannt.

Rasilamlo wurde an mehr als 2.800 Patienten in abgeschlossenen klinischen Studien verabreicht, darunter an 372 Patienten über ein Jahr oder länger. Bei der Behandlung mit Rasilamlo bei Dosierungen bis zu 300 mg/10 mg war die Gesamtinzidenz unerwünschter Erfahrungen vergleichbar zu den Monotherapien mit den beiden Einzelbestandteilen. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keine Assoziation mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Es gab keine neuen Nebenwirkungen, die speziell bei Rasilamlo auftraten, zusätzlich zu denen, die für die jeweiligen Monotherapien bekannt sind. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 1.688 Patienten mit leichter oder mittlerer Hypertonie wurde die Therapie wegen klinisch unerwünschter Ereignisse bei 1,7% der mit Rasilamlo behandelten Patienten abgebrochen versus 1,5% der Placebo-Patienten.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4% Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges $p=0,0787$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2% versus 30,3%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5% versus 12,4%), Hyperkaliämien (39,1% versus 29,0%), Hypotoniebedingten Ereignissen (19,9% versus 16,3%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,7%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 0,76-1,12; $p=0,41$, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95%-Konfidenzintervall: 1,15-2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95%-Konfidenzintervall: 0,50-0,94); p -Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9% versus 17,5%), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6% versus 12,1%) und Hypotonie (17,1% versus 12,6%) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasilamlo hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.375 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] $p<0,001$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasilamlo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{max} um 76% und die AUC_{0-tau} um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6-17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Aliskiren/Amlodipin

Nach oraler Einnahme von Rasilamlo werden die medianen Plasma-Spitzenkonzentrationen für Aliskiren nach 3 Stunden und für Amlodipin nach 8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Absorption von Rasilamlo sind im Nüchternzustand vergleichbar mit denen von Aliskiren und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden. Eine Bioäquivalenzstudie unter den Bedingungen nach leichter Mahlzeit wurde mit Rasilamlo nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmiteleinflusses nach standardisierter fettreicher Mahlzeit mit der Tablette 300 mg/10 mg als Fixkombination zeigten, dass Nahrung die Rate und das Ausmaß der Absorption von Aliskiren aus der Fixkombination in der gleichen Größenordnung verringert wie bei einer Aliskiren-Monotherapie. Wie beim Monopräparat hatte die Nahrung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin aus der Fixkombination.

Patientencharakteristika

Aliskiren

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (>65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{\max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Amlodipin

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Die Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz war in dieser Studie wie für Patienten dieser Altersgruppe erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Studien mit Jungtieren

Ein Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 8 Tage nach der Geburt über 4 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine hohe akute Mortalität (innerhalb von Stunden) und schwere Morbidität wurden bei 100 und 300 mg/kg/Tag (das 2,3- und 6,8-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache und ohne auftretende Anzeichen oder Prodromalsymptome beobachtet. Das Verhältnis der letalen Dosis von 100 mg/kg/Tag und der höchsten Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbare und messbare Schädigung hinterlässt (NOAEL), von 30 mg/kg/Tag ist unerwartet niedrig.

Eine weitere Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 14 Tage nach der Geburt für 8 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine verzögerte Mortalität wurde bei 300 mg/kg/Tag (8,5-fache MRHD auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache beobachtet.

Bei den überlebenden jungen Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Verhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Plasma-Aliskiren-Exposition (AUC) bei Ratten im Alter von 8 Tagen war fast 4-fach höher als die bei Ratten im Alter von 14 Tagen bei 100 mg/kg/Tag. Die Plasmaexposition gegenüber Aliskiren bei Ratten im Alter von 14 Tagen war zwischen 85- und 387-fach höher als bei erwachsenen Ratten im Alter von 64 Tagen.

Eine Einzeldosisstudie wurde bei jungen Ratten im Alter von 14, 21, 24, 28, 31 oder 36 Tagen nach der Geburt durchgeführt. Es wurde keine Mortalität oder signifikante Toxizität beobachtet. Die Plasmaexposition war etwa 100-fach höher bei Ratten im Alter von 14 Tagen und 3-fach höher bei Ratten im Alter von 21 Tagen, verglichen mit erwachsenen Ratten.

Es wurde eine mechanistische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Alter, Aliskiren-Exposition und Reifung der MDR1- und OATP2-Expression bei Ratten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die entwicklungsbedingten Veränderungen der Exposition gegenüber Aliskiren mit der Ontogenese der Transporterreifung in Jejunum, Leber, Niere und Gehirn korreliert.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Ratten im Alter von 8 bis 28 Tagen nach intravenöser Gabe von Aliskiren 3 mg/kg untersucht. Die Aliskiren-Clearance erhöhte sich altersabhängig. Die Clearance bei Ratten im Alter von 8 oder 14 Tagen war ähnlich, aber in diesem Alter betrug die Clearance nur etwa 23% der Clearance bei Ratten im Alter von 21 Tagen und 16% der Clearance bei Ratten im Alter von 28 Tagen.

Diese Studien zeigen, dass eine übermäßige Aliskiren-Exposition (> 400-fach höher bei 8 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten) und eine hohe akute Toxizität bei jungen Ratten durch ein unreifes MDR1 verursacht werden, was darauf hindeutet, dass bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1 die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition besteht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Rasilamlo

Präklinische Studien zur Sicherheit haben gezeigt, dass die Kombination von Aliskiren und Amlodipin von Ratten gut vertragen wurde. Die Befunde aus den 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien an Ratten stimmten mit den Studien zu Aliskiren und Amlodipin überein, bei denen beide Substanzen einzeln verabreicht wurden. Es traten keine neuen Toxizitäten oder höhere Schweregrade der Toxizitäten auf, die mit einer der beiden Substanzen in Verbindung standen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PCTFE-Alu-Blister:
18 Monate

PA/Alu/PVC-Alu-Blister:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblister:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.
Die Packungen mit 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blister):

Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Einzeldosenblister.

Die Packungen mit perforierten Einzeldosenblister zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblister):

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 14. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Besylat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Dunkelgelbe, konvexe, ovale Tablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „T11“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasilamlo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilamlo beträgt täglich eine Tablette.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Rasilamlo kann zusammen mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln gegeben werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Dosierung bei Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Rasilamlo 300 mg/5 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Aliskiren allein oder mit Rasilamlo 150 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.

Ein Patient, der dosislimitierende Nebenwirkungen auf einen der beiden Wirkstoffe zeigt, kann zur Erreichung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung auf eine Stärke von Rasilamlo, die eine geringere Menge dieses Wirkstoffes enthält, umgestellt werden.

Vor dem Wechsel auf die fixe Kombination wird gegebenenfalls eine individuelle Dosistitration mit jedem der beiden Wirkstoffe empfohlen. Ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zur fixen Kombination kann in Betracht gezogen werden, sofern es klinisch angebracht ist und mit der oben genannten Dosierungsanleitung übereinstimmt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Rasilamlo, insbesondere bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilamlo bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Rasilamlo ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren wegen Sicherheitsbedenken aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition nicht eingesetzt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilamlo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp)-Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Rasilamlo und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).

- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilamlo abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Aliskiren liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salz- und Wasser-Defizit (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salz- und Wasser-Defizit ist vor der Verabreichung von Rasilamlo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die in kontrollierten Kurzzeitstudien mit Rasilamlo behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie gering (0,2%).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin ≥ 150 $\mu\text{mol/l}$ oder $1,70$ mg/dl bei Frauen und ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$ oder $2,00$ mg/dl bei Männern und/oder geschätzte GFR < 30 ml/min/1,73 m^2), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73 m^2) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Rasilamlo mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Rasilamlo bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasilamlo unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Rasilez bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

Begrenzte Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern im Alter zwischen 6 und unter 18 Jahren sind vorhanden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2.).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasilamlo

Mit Rasilamlo wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher sind in diesem Abschnitt Informationen zu den Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind, aufgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Amlodipin bewirkt bei gesunden Probanden keine wesentliche Änderung in der pharmakokinetischen Exposition (AUC) im Steady State und in der Maximalkonzentration (C_{max}) beider Wirkstoffe.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten*

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilamlo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht zusammen mit Rasilamlo eingenommen werden.

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

- *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)*

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit Fruchtsäften oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, sollte vermieden werden.

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow 28\%$), Amlodipin ($\uparrow 29\%$) oder Cimetidin ($\uparrow 19\%$) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{\max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasilamlo verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasilamlo bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt.

Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Da nur ungenügende/begrenzte Informationen über die Ausscheidung von Aliskiren und Amlodipin in die Muttermilch bei Mensch und Tier vorliegen, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Anwendung von Rasilamlo bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rasilamlo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Rasilamlo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasilamlo vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasilamlo gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasilamlo beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasilamlo durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren und Amlodipin. Die Informationen zur Sicherheit von Rasilamlo bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rasilamlo sind Hypotonie und periphere Ödeme. Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasilamlo (Aliskiren und Amlodipin) berichtet wurden und in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten sind, können auch unter Rasilamlo auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die unter Rasilamlo oder der Monotherapie mit einem oder beiden der zwei Bestandteile beobachteten Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Bei Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer festen Dosiskombination beobachtet wurden, wird in der nachfolgenden Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie ^{am} , Thrombozytopenie ^{am}
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen ^a , Überempfindlichkeitsreaktionen ^a
Sehr selten	Allergische Reaktionen ^{am}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie ^{am}
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit ^{am} , Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände) ^{am} , Depression ^{am}
Selten	Verwirrtheit ^{am}
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit ^{am} , Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung) ^{am}
Gelegentlich	Tremor ^{am} , Geschmacksstörung ^{am} , Synkope ^{am} , Hypästhesie ^{am} , Parästhesie ^{am}
Sehr selten	Hypertonie ^{am} , periphere Neuropathie ^{am}
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen) ^{am}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus ^{am}
Nicht bekannt	Vertigo ^a
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel ^{a,am} , Palpitationen ^{a,am} , periphere Ödeme ^{c,a,am,*}
Sehr selten	Myokardinfarkt ^{am} , Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern) ^{am}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush ^{am} , Hypotonie ^{c,a,am}
Sehr selten	Vaskulitis ^{am}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot ^{a, am} , Rhinitis ^{am} , Husten ^{a,am}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö ^a , Bauchschmerzen ^{am} , Übelkeit ^{a,am}
Gelegentlich	Erbrechen ^{a,am} , Dyspepsie ^{am} , veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation) ^{am} , trockener Mund ^{am}
Sehr selten	Pankreatitis ^{am} , Gastritis ^{am} , Gingivahyperplasie ^{am}
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis ^{a,am} , Ikterus ^{a,am} , Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase) ^{am}
Nicht bekannt	Lebererkrankungen ^{a,**} , Leberversagen ^{a,***}

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ^a , toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) ^a , Reaktionen der Mundschleimhaut ^a , Hautausschlag ^{a,am} , Juckreiz ^{a,am} , Urtikaria ^{a,am} , Alopezie ^{am} , Purpura ^{am} , Entfärbung der Haut ^{am} , verstärktes Schwitzen ^{am} , Exanthem ^{am}
Selten	Angiödem ^a , Erythem ^a
Sehr selten	Erythema multiforme ^{am} , exfoliative Dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-Syndrom ^{am} , Quincke-Ödem ^{am} , Photosensibilisierung ^{am}
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie ^{a,am} , Knöchelschwellung ^{am}
Gelegentlich	Myalgie ^{am} , Muskelkrämpfe ^{am} , Rückenschmerzen ^{am}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen ^a , eingeschränkte Nierenfunktion ^a , Miktionsstörungen ^{am} , nächtlicher Harndrang ^{am} , häufigeres Wasserlassen ^{am}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz ^{am} , Gynäkomastie ^{am}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit ^{am}
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb ^{am} , Asthenie ^{am} , Schmerzen ^{am} , Unwohlsein ^{am}
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie ^a
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme ^a , Gewichtszunahme ^{am} , Gewichtsabnahme ^{am}
Selten	Abfall des Hämoglobins ^a , Abfall des Hämatokrits ^a , Anstieg des Blutkreatinins ^a
Nicht bekannt	Hyponatriämie ^a

^c Unter Rasilamlo beobachtete Nebenwirkung;

^a Unter der Monotherapie mit Aliskiren beobachtete Nebenwirkung;

^{am} Unter der Monotherapie mit Amlodipin beobachtete Nebenwirkung; * Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen für Rasilamlo in klinischen Studien waren periphere Ödeme, die in einer geringeren oder in einer mit der entsprechenden Amlodipin-Dosis vergleichbaren Inzidenz auftraten, aber häufiger als bei Aliskiren; ** Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung; *** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasilamlo auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptomen, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion/Angioödeme hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von Rasilamlo vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasilamlo wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren und Amlodipin.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasilamlo auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufigen Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renininhibitoren, ATC-Code: C09XA53

Rasilamlo vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren und Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten.

Rasilamlo

Die Kombinationsbehandlung mit Aliskiren und Amlodipin bietet sich auf Grund der Wirkungen dieser beiden Arzneistoffe auf verschiedene, aber komplementäre Systeme, die den Blutdruck kontrollieren, an. Kalziumkanalblocker wirken, indem sie den Einstrom von Kalziumionen in die glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäßwand hemmen. Dadurch werden die Kontraktion der glatten Muskelzellen und eine Vasokonstriktion verhindert. Renin-Inhibitoren unterdrücken die enzymatische Aktivität des Renins und blockieren dadurch die Bildung von Angiotensin II, dem hauptsächlich wirksamen Molekül des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II löst Vasokonstriktion sowie die Wiederaufnahme von Natrium und Wasser aus. Somit hemmt Amlodipin direkt die Vasokonstriktion und senkt den Gefäßwiderstand, während Aliskiren durch die Kontrolle der Angiotensin-II-Produktion ebenfalls die Vasokonstriktion verringern kann, aber zusätzlich die Wasser- und Natriumbilanz hin zu Werten verschiebt, die für normotensive Bedingungen notwendig sind. Die kombinierte Wirkung von Aliskiren und Amlodipin auf diese beiden zentralen blutdrucksenkenden Faktoren (Vasokonstriktion und RAAS-vermittelte hypertensive Wirkungen) resultiert in einer stärkeren antihypertensiven Wirkung als sie bei einer Monotherapie gesehen werden.

Rasilamlo wurde in einer Anzahl von aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie Langzeitstudien, in die insgesamt 5.570 Bluthochdruck-Patienten mit leichter bis mittlerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck zwischen 90 mmHg und 109 mmHg) eingeschlossen waren, untersucht.

Bei hypertensiven Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit einem der Wirkstoffe nicht ausreichend kontrolliert war, führte die einmal tägliche Gabe von Rasilamlo dosisabhängig zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Die Gabe von Rasilamlo bei Patienten, deren Blutdruck durch Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert war, führte nach einer Behandlungswoche zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als unter den Monotherapien mit diesen beiden Wirkstoffen. Eine beinahe maximale Wirkung wird nach vierwöchiger Therapie erzielt.

In einer Studie an 820 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit 300 mg Aliskiren angesprochen hatten, bewirkte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300 mg/10 mg eine durchschnittliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 18,0/13,1 mmHg, was statistisch signifikant größer war als unter Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. Die Kombination bei einer Dosis von 300 mg/5 mg zeigte ebenfalls eine statistisch signifikant größere Blutdrucksenkung als die Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. In einer Subgruppe von 584 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 300 mg/5 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 7,9/4,8 mmHg bzw. 11,7/7,7 mmHg, verglichen mit 300 mg Aliskiren (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 847 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung mit 10 mg Amlodipin angesprochen hatten, reduzierte die Kombination Aliskiren/Amlodipin 150 mg/10 mg bzw. 300 mg/10 mg den durchschnittlichen systolischen/diastolischen Blutdruck um 11,0/9,0 mmHg bzw. 14,4/11,0 mmHg, was statistisch größer als bei der Monotherapie mit 10 mg Amlodipin war. In einer Subgruppe von 549 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 150 mg/10 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 4,0/2,2 mmHg bzw. 7,6/4,7 mmHg, verglichen mit 10 mg Amlodipin (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 545 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg Amlodipin angesprochen hatten, erzielte die Kombination von 150 mg Aliskiren/5 mg Amlodipin eine größere Blutdrucksenkung als bei den Patienten, die auf Amlodipin 5 mg geblieben waren.

In einer 8-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit faktoriellem Design an 1.688 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie führte die Behandlung mit Rasilamlo in Dosierungen von 150 mg/5 mg bis 300 mg/10 mg bei einer Patientenpopulation mit einem mittleren Blutdruckausgangswert von 157,3/99,7 mmHg dosisabhängig zu klinisch bedeutenden Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/14,0 mmHg und 23,9/16,5 mmHg, verglichen mit 15,4/10,2 mmHg unter Aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg unter Amlodipin 10 mg und 6,8/5,4 mmHg unter Placebo. Diese Werte waren versus Placebo und Aliskiren bei allen Dosierungen statistisch signifikant. Die Blutdrucksenkung hielt unter der Kombination über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. In einer Subgruppe von 1.069 Patienten führte Rasilamlo zu mittleren Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/13,6 mmHg und 24,2/17,3 mmHg (Subgruppe aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

Die Sicherheit von Rasilamlo wurde in Studien mit bis zu einem Jahr Dauer bewertet.

Die Wirkungen von Rasilamlo auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und die Gesamtmortalität sowie auf Endorganschäden sind derzeit nicht bekannt.

Rasilamlo wurde an mehr als 2.800 Patienten in abgeschlossenen klinischen Studien verabreicht, darunter an 372 Patienten über ein Jahr oder länger. Bei der Behandlung mit Rasilamlo bei Dosierungen bis zu 300 mg/10 mg war die Gesamtinzidenz unerwünschter Erfahrungen vergleichbar zu den Monotherapien mit den beiden Einzelbestandteilen. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keine Assoziation mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Es gab keine neuen Nebenwirkungen, die speziell bei Rasilamlo auftraten, zusätzlich zu denen, die für die jeweiligen Monotherapien bekannt sind. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 1.688 Patienten mit leichter oder mittlerer Hypertonie wurde die Therapie wegen klinisch unerwünschter Ereignisse bei 1,7% der mit Rasilamlo behandelten Patienten abgebrochen versus 1,5% der Placebo-Patienten.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4% Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges $p=0,0787$). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2% versus 30,3%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5% versus 12,4%), Hyperkaliämien (39,1% versus 29,0%), Hypotoniebedingten Ereignissen (19,9% versus 16,3%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,7%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 0,76-1,12; $p=0,41$, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95%-Konfidenzintervall: 1,15-2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95%-Konfidenzintervall: 0,50-0,94); p -Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9% versus 17,5%), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6% versus 12,1%) und Hypotonie (17,1% versus 12,6%) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasilamlo hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.375 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] $p<0,001$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasilamlo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{max} um 76% und die AUC_{0-tau} um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6-17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Aliskiren/Amlodipin

Nach oraler Einnahme von Rasilamlo werden die medianen Plasma-Spitzenkonzentrationen für Aliskiren nach 3 Stunden und für Amlodipin nach 8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Absorption von Rasilamlo sind im Nüchternzustand vergleichbar mit denen von Aliskiren und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden. Eine Bioäquivalenzstudie unter den Bedingungen nach leichter Mahlzeit wurde mit Rasilamlo nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmiteleinflusses nach standardisierter fettreicher Mahlzeit mit der Tablette 300 mg/10 mg als Fixkombination zeigten, dass Nahrung die Rate und das Ausmaß der Absorption von Aliskiren aus der Fixkombination in der gleichen Größenordnung verringert wie bei einer Aliskiren-Monotherapie. Wie beim Monopräparat hatte die Nahrung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin aus der Fixkombination.

Patientencharakteristika

Aliskiren

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (>65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{\max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Amlodipin

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Die Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz war in dieser Studie wie für Patienten dieser Altersgruppe erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Studien mit Jungtieren

Ein Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 8 Tage nach der Geburt über 4 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine hohe akute Mortalität (innerhalb von Stunden) und schwere Morbidität wurden bei 100 und 300 mg/kg/Tag (das 2,3- und 6,8-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache und ohne auftretende Anzeichen oder Prodromalsymptome beobachtet. Das Verhältnis der letalen Dosis von 100 mg/kg/Tag und der höchsten Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbare und messbare Schädigung hinterlässt (NOAEL), von 30 mg/kg/Tag ist unerwartet niedrig.

Eine weitere Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 14 Tage nach der Geburt für 8 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine verzögerte Mortalität wurde bei 300 mg/kg/Tag (8,5-fache MRHD auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache beobachtet.

Bei den überlebenden jungen Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Verhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Plasma-Aliskiren-Exposition (AUC) bei Ratten im Alter von 8 Tagen war fast 4-fach höher als die bei Ratten im Alter von 14 Tagen bei 100 mg/kg/Tag. Die Plasmaexposition gegenüber Aliskiren bei Ratten im Alter von 14 Tagen war zwischen 85- und 387-fach höher als bei erwachsenen Ratten im Alter von 64 Tagen.

Eine Einzeldosisstudie wurde bei jungen Ratten im Alter von 14, 21, 24, 28, 31 oder 36 Tagen nach der Geburt durchgeführt. Es wurde keine Mortalität oder signifikante Toxizität beobachtet. Die Plasmaexposition war etwa 100-fach höher bei Ratten im Alter von 14 Tagen und 3-fach höher bei Ratten im Alter von 21 Tagen, verglichen mit erwachsenen Ratten.

Es wurde eine mechanistische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Alter, Aliskiren-Exposition und Reifung der MDR1- und OATP2-Expression bei Ratten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die entwicklungsbedingten Veränderungen der Exposition gegenüber Aliskiren mit der Ontogenese der Transporterreifung in Jejunum, Leber, Niere und Gehirn korreliert.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Ratten im Alter von 8 bis 28 Tagen nach intravenöser Gabe von Aliskiren 3 mg/kg untersucht. Die Aliskiren-Clearance erhöhte sich altersabhängig. Die Clearance bei Ratten im Alter von 8 oder 14 Tagen war ähnlich, aber in diesem Alter betrug die Clearance nur etwa 23% der Clearance bei Ratten im Alter von 21 Tagen und 16% der Clearance bei Ratten im Alter von 28 Tagen.

Diese Studien zeigen, dass eine übermäßige Aliskiren-Exposition (> 400-fach höher bei 8 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten) und eine hohe akute Toxizität bei jungen Ratten durch ein unreifes MDR1 verursacht werden, was darauf hindeutet, dass bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1 die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition besteht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Rasilamlo

Präklinische Studien zur Sicherheit haben gezeigt, dass die Kombination von Aliskiren und Amlodipin von Ratten gut vertragen wurde. Die Befunde aus den 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien an Ratten stimmten mit den Studien zu Aliskiren und Amlodipin überein, bei denen beide Substanzen einzeln verabreicht wurden. Es traten keine neuen Toxizitäten oder höhere Schweregrade der Toxizitäten auf, die mit einer der beiden Substanzen in Verbindung standen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PCTFE-Alu-Blister:
18 Monate

PA/Alu/PVC-Alu-Blister:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblister:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.
Die Packungen mit 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blister):

Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Einzeldosenblister.

Die Packungen mit perforierten Einzeldosenblister zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblister):

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 14. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Besylat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Braungelbe, konvexe, ovale Tablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „T12“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rasilamlo ist angezeigt zur Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rasilamlo beträgt täglich eine Tablette.

Der blutdrucksenkende Effekt zeigt sich innerhalb von 1 Woche. Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird nach etwa 4 Wochen beobachtet. Wenn der Blutdruck nach einer Behandlungsdauer von 4 bis 6 Wochen nicht kontrolliert ist, kann die Dosis bis zu einem Maximum von 300 mg Aliskiren/10 mg Amlodipin erhöht werden. Die Dosis sollte je nach Ansprechen des Patienten angepasst und individualisiert werden.

Rasilamlo kann zusammen mit anderen antihypertensiven Arzneimitteln gegeben werden. Ausgenommen ist die Anwendung in Kombination mit Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms (ACEI) oder mit Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit Diabetes mellitus oder einer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <60 ml/min/1,73 m²) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Dosierung bei Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann

Rasilamlo 300 mg/10 mg kann bei Patienten, deren Blutdruck mit 300 mg Aliskiren oder 10 mg Amlodipin allein oder mit Rasilamlo 150 mg/10 mg oder Rasilamlo 300 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann, gegeben werden.

Ein Patient, der dosislimitierende Nebenwirkungen auf einen der beiden Wirkstoffe zeigt, kann zur Erreichung einer vergleichbaren Blutdrucksenkung auf eine Stärke von Rasilamlo, die eine geringere Menge dieses Wirkstoffes enthält, umgestellt werden.

Vor dem Wechsel auf die fixe Kombination wird gegebenenfalls eine individuelle Dosistitration mit jedem der beiden Wirkstoffe empfohlen. Ein direkter Wechsel von einer Monotherapie zur fixen Kombination kann in Betracht gezogen werden, sofern es klinisch angebracht ist und mit der oben genannten Dosierungsanleitung übereinstimmt.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 89-60 ml/min/1,73 m² bzw. 59-30 ml/min/1,73 m²) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen für Amlodipin vor. Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht; daher ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion Vorsicht bei der Gabe von Rasilamlo angezeigt.

Ältere Personen (über 65 Jahre)

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Rasilamlo, insbesondere bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter. Daher ist bei diesen Patienten besondere Vorsicht angezeigt. Die empfohlene Anfangsdosierung von Aliskiren bei älteren Patienten beträgt 150 mg. Bei der Mehrzahl der älteren Patienten werden keine klinisch bedeutsamen zusätzlichen Blutdrucksenkungen beobachtet, wenn die Dosierung auf 300 mg erhöht wird.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rasilamlo bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Rasilamlo ist bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren wegen Sicherheitsbedenken aufgrund einer potentiellen Aliskiren-Überexposition nicht eingesetzt (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 5.2 und 5.3).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten unzerkaut mit etwas Wasser geschluckt werden. Rasilamlo sollte einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Dihydropyridinderivate.
- Angioödem unter Aliskiren in der Vorgeschichte.
- Hereditäres oder idiopathisches Angioödem.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit Ciclosporin und Itraconazol, zwei hochpotenten P-Glykoprotein-(P-gp-)Inhibitoren, und anderen potenten P-gp-Inhibitoren (z. B. Chinidin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).
- Die gleichzeitige Anwendung von Rasilamlo und ACE-Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blockern ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogener Schock).

- Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (z. B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Kinder ab Geburt bis unter 2 Jahren (siehe Abschnitte 4.2 und 5.3).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Bei schwerer und anhaltender Diarrhö sollte Rasilamlo abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei jedem antihypertensiven Arzneimittel kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder ischämischer kardiovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition wurde über Hypotonie, Synkope, Schlaganfall, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) berichtet, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen (siehe Abschnitt 5.1). Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wird deshalb nicht empfohlen. Wenn die duale Blockade für die Therapie als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Für Aliskiren liegen keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.1).

Aliskiren sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die mit Furosemid oder Torasemid behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Risiko einer symptomatischen Hypotonie

Nach Einleitung der Behandlung mit Rasilamlo könnte in den folgenden Fällen eine symptomatische Hypotonie auftreten:

- Bei Patienten mit ausgeprägtem Volumenmangel oder bei Patienten mit Salzverlust (z. B. Patienten, die hohe Diuretika-Dosen erhalten) oder
- bei gleichzeitiger Anwendung von Aliskiren mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen.

Der Volumen- oder Salzverlust ist vor der Verabreichung von Rasilamlo auszugleichen, andernfalls sollte die Behandlung unter engmaschiger medizinischer Überwachung begonnen werden. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie, die in kontrollierten Kurzzeitstudien mit Rasilamlo behandelt wurden, war die Inzidenz der Hypotonie gering (0,2%).

Eingeschränkte Nierenfunktion

In klinischen Studien wurde Aliskiren nicht bei Patienten mit Hypertonie und schwerer Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ oder $1,70 \text{ mg/dl}$ bei Frauen und $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ oder $2,00 \text{ mg/dl}$ bei Männern und/oder geschätzte GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), Dialyse, nephrotischem Syndrom oder renovaskulärer Hypertonie in der Anamnese untersucht. Rasilamlo wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nicht empfohlen.

Wie andere Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, sollte auch Rasilamlo bei Zuständen, die das Entstehen von Nierenfunktionsstörungen begünstigen, wie Volumenmangel (z. B. wegen Blutverlusts, schwerer oder anhaltender Diarrhö, anhaltendem Erbrechen usw.), Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen oder Diabetes mellitus, mit Vorsicht angewendet werden. Ein nach Beendigung der Behandlung reversibles akutes Nierenversagen wurde nach Markteinführung bei Risikopatienten beobachtet, die Aliskiren erhielten. Für den Fall, dass irgendwelche Anzeichen eines Nierenversagens auftreten, sollte Aliskiren unverzüglich abgesetzt werden.

Nach Markteinführung wurden unter Aliskiren Anstiege des Serumkaliumspiegels beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen auf das RAAS wirkenden Substanzen oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) noch verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte Rasilamlo mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei allen anderen gefäßerweiternden Wirkstoffen sollte Rasilamlo bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nierenarterienstenose

Für die Anwendung von Rasilamlo bei Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose bei einer Einzelniere liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor. Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System einwirken, besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für eine Niereninsuffizienz, einschließlich eines akuten Nierenversagens, wenn Patienten mit einer Nierenarterienstenose mit Aliskiren behandelt werden. Deshalb ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. Wenn ein Nierenversagen auftritt, sollte die Behandlung beendet werden.

Anaphylaktische Reaktionen und Angioödem

Anaphylaktische Reaktionen unter der Behandlung mit Aliskiren wurden nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Wie bei anderen Arzneimitteln, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, wurde auch bei Patienten, die mit Aliskiren behandelt wurden, über Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), berichtet.

Einige dieser Patienten hatten in der Vorgeschichte Angioödem oder Symptome, die auf Angioödem hinwiesen, in einigen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödem verursachen können, einschließlich RAAS-Inhibitoren (Inhibitoren des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker) (siehe Abschnitt 4.8).

Nach Markteinführung wurden Angioödem oder Angioödem-ähnliche Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer Prädisposition für Überempfindlichkeit ist besondere Vorsicht erforderlich.

Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, während der Behandlung mit Aliskiren ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Daher ist bei Verschreibung von Aliskiren für Patienten mit Angioödem in der Vorgeschichte Vorsicht angezeigt. Diese Patienten sollten während der Behandlung, besonders zu Behandlungsbeginn, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn anaphylaktische Reaktionen oder ein Angioödem auftreten, muss Rasilamlo unverzüglich abgesetzt und eine angemessene Therapie und Überwachung durchgeführt werden, bis diese Anzeichen und Symptome vollständig und nachhaltig verschwunden sind. Die Patienten sollten angewiesen werden, dem Arzt jedes Anzeichen, das auf allergische Reaktionen hinweist, insbesondere Atem- oder Schluckbeschwerden sowie Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen oder Zunge, zu berichten. Wenn Zunge, Glottis oder Kehlkopf betroffen sind, sollte Adrenalin verabreicht werden. Darüber hinaus sind Maßnahmen zu ergreifen, um die Atemwege offenzuhalten.

Kinder und Jugendliche

Aliskiren ist ein P-Glykoprotein-(P-gp-)Substrat und daher besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen P-gp-Transportsystem für Arzneimittel. Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Daher ist Rasilez bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren kontraindiziert und sollte bei Kindern im Alter zwischen 2 und unter 6 Jahren nicht eingesetzt werden.

Begrenzte Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern im Alter zwischen 6 und unter 18 Jahren sind vorhanden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2.).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Informationen zu den Wechselwirkungen mit Rasilamlo

Mit Rasilamlo wurden keine Studien zur Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Daher sind in diesem Abschnitt Informationen zu den Wechselwirkungen, die für die einzelnen Wirkstoffe bekannt sind, aufgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und Amlodipin bewirkt bei gesunden Probanden keine wesentliche Änderung in der pharmakokinetischen Exposition (AUC) im Steady State und in der Maximalkonzentration (C_{max}) beider Wirkstoffe.

Informationen zu den Aliskiren-Wechselwirkungen

Kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

- *Potente P-gp-Inhibitoren*

Eine Interaktionsstudie mit Einzelgabe an gesunden Freiwilligen zeigte, dass Ciclosporin (200 und 600 mg) die C_{max} von Aliskiren 75 mg ungefähr um das ca. 2,5-Fache und die AUC ungefähr um das ca. 5-Fache erhöht. Die Zunahme könnte bei höheren Dosierungen von Aliskiren größer sein. Bei gesunden Probanden erhöhte Itraconazol (100 mg) die AUC und die C_{max} von Aliskiren (150 mg) um das 6,5- bzw. 5,8-Fache. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Aliskiren und potenten P-gp-Inhibitoren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2)

- *Fruchtsäfte und Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten*

Die Gabe von Fruchtsäften zusammen mit Aliskiren führte zu einer Abnahme der AUC und der C_{max} von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Grapefruitsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 61%igen Abnahme der AUC von Aliskiren und die gleichzeitige Gabe von Aliskiren 300 mg zu einer 38%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Die gleichzeitige Gabe von Orangen- bzw. Apfelsaft mit Aliskiren 150 mg führte zu einer 62%igen bzw. 63%igen Abnahme der AUC von Aliskiren. Diese Abnahme ist wahrscheinlich auf eine durch die Fruchtsaftbestandteile verursachte Hemmung der Aufnahme von Aliskiren aus dem Gastrointestinaltrakt, die durch einen Polypeptid-vermittelten Transport von organischen Anionen erfolgt, zurückzuführen. Daher sollte Rasilamlo wegen des Risikos eines Therapieversagens nicht zusammen mit Fruchtsäften eingenommen werden. Die Wirkung von Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), auf die Resorption von Aliskiren wurde nicht untersucht. Jedoch sind Verbindungen, die möglicherweise die organische Anionen transportierende Polypeptid-vermittelte Aufnahme von Aliskiren hemmen, in Früchten, Gemüse und vielen anderen pflanzlichen Produkten weit verbreitet. Daher sollten Getränke, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, nicht zusammen mit Rasilamlo eingenommen werden.

Duale Blockade des RAAS mit Aliskiren, ARBs oder ACEIs

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACEIs, ARBs oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Schlaganfall, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Vorsicht erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung

- *Wechselwirkungen mit P-gp*

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System (siehe Abschnitt 5.2). In einer klinischen Studie verringerte Rifampizin, ein Induktor von P-gp, die Bioverfügbarkeit von Aliskiren um ungefähr 50%. Andere Induktoren von P-gp (Johanniskraut) könnten die Bioverfügbarkeit von Aliskiren verringern. Obwohl nicht für Aliskiren untersucht, ist bekannt, dass P-gp auch die Aufnahme verschiedenster Substanzen in das Gewebe kontrolliert und dass P-gp-Inhibitoren das Gewebe-zu-Plasma-Konzentrationsverhältnis erhöhen können. Deshalb könnten P-gp-Inhibitoren die Gewebespiegel mehr als die Plasmaspiegel erhöhen. Das Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen über P-gp hängt wahrscheinlich vom Ausmaß der Hemmung dieses Transporters ab.

- *Moderate P-gp-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Gabe von Ketoconazol (200 mg) bzw. Verapamil (240 mg) und Aliskiren (300 mg) führte zu einer Zunahme der AUC von Aliskiren um 76% bzw. 97%. Die Veränderung der Aliskiren-Plasmaspiegel bei Anwesenheit von Ketoconazol oder Verapamil liegt schätzungsweise in dem Bereich, der bei Verdoppelung der Aliskiren-Dosis erreicht würde. Aliskiren-Dosen von bis zu 600 mg, also das Doppelte der höchsten empfohlenen therapeutischen Dosis, erwiesen sich in kontrollierten klinischen Studien als gut verträglich. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und Ketoconazol die gastrointestinale Resorption von Aliskiren fördert und die biliäre Exkretion vermindert. Deshalb ist Vorsicht angebracht, wenn Aliskiren zusammen mit Ketoconazol, Verapamil oder anderen moderaten P-gp-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Amiodaron) angewendet wird.

- *Arzneimittel, die den Serumkaliumspiegel beeinflussen*

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Substanzen, die das RAAS beeinflussen, NSAIDs oder Substanzen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen (z. B. kaliumsparende Diuretika, Kaliumpräparate, kaliumhaltige Salzersatzmittel, Heparin), kann zu einem Anstieg des Serumkaliums führen. Sollte eine Co-Medikation mit einer Substanz, die den Serumkaliumspiegel beeinflusst, für notwendig erachtet werden, ist Vorsicht geboten.

- *Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)*

Wie bei anderen Arzneistoffen, die auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirken, könnten NSAIDs auch die blutdrucksenkende Wirkung von Aliskiren verringern. Bei einigen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (dehydrierte oder ältere Patienten) könnte die gleichzeitige Gabe von Aliskiren und NSAIDs zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens, das üblicherweise reversibel ist, führen. Deshalb ist vor allem bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Aliskiren und NSAIDs Vorsicht geboten.

- *Furosemid und Torasemid*

Die gleichzeitige orale Gabe von Aliskiren und Furosemid hatte keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Aliskiren, reduzierte aber die Exposition gegenüber Furosemid um 20-30% (die Auswirkung von Aliskiren auf intramuskulär oder intravenös verabreichtes Furosemid wurde nicht untersucht). Mehrfache Gabe von Furosemid (60 mg/Tag) gemeinsam mit Aliskiren (300 mg/Tag) bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte während der ersten 4 Stunden zu einer Reduktion der Natriumausscheidung über den Harn und des Harnvolumens um 31% bzw. 24% im Vergleich zu der alleinigen Gabe von Furosemid. Das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die gleichzeitig mit Furosemid und 300 mg Aliskiren behandelt wurden (84,6 kg), war höher als das Gewicht der Patienten, die nur mit Furosemid behandelt wurden (83,4 kg). Kleinere Veränderungen der Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Furosemid wurde mit Aliskiren 150 mg/Tag beobachtet.

Die verfügbaren klinischen Daten zeigten nicht, dass nach gleichzeitiger Gabe mit Aliskiren höhere Dosen von Torasemid verwendet wurden. Es ist bekannt, dass die renale Ausscheidung von Torasemid durch organische Anionen-Transporter (OATs) vermittelt wird. Die Aliskiren-Ausscheidung über die Nieren ist minimal. Nach oraler Gabe wurden nur 0,6 % der Aliskiren-Dosis im Urin gefunden (siehe Abschnitt 5.2). Da jedoch gezeigt wurde, dass Aliskiren ein Substrat des organische Anionen transportierenden Polypeptids 1A2 (OATP1A2) ist (siehe Wechselwirkungen mit Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptiden (OATP)), reduziert Aliskiren möglicherweise die Plasma-Exposition von Torasemid durch eine Beeinflussung des Resorptionsprozesses.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Aliskiren und oralem Furosemid oder Torasemid behandelt werden, wird daher empfohlen, bei Einleitung und Anpassung einer Therapie mit Furosemid, Torasemid oder Aliskiren die Wirkung von Furosemid oder Torasemid zu überwachen, um Veränderungen des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und mögliche Zustände von Volumenüberlastung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

- *Warfarin*

Die Auswirkungen von Aliskiren auf die Pharmakokinetik von Warfarin wurden nicht untersucht.

- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Es wurde gezeigt, dass Nahrungsmittel (fettarm oder fettreich) die Aufnahme von Aliskiren deutlich verringern (siehe Abschnitt 4.2). Die verfügbaren klinischen Daten deuten nicht auf eine additive Wirkung verschiedener Arten von Nahrungsmitteln und/oder Getränken hin, jedoch wurde die Möglichkeit einer verringerten Aliskiren-Bioverfügbarkeit aufgrund dieser additiven Wirkung nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren mit Fruchtsäften oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten, einschließlich Kräutertees, sollte vermieden werden.

Keine Wechselwirkungen

- Die in klinischen Pharmakokinetikstudien mit Aliskiren untersuchten Arzneistoffe umfassten Acenocoumarol, Atenolol, Celecoxib, Pioglitazon, Allopurinol, Isosorbid-5-mononitrat und Hydrochlorothiazid. Es wurden keine Wechselwirkungen festgestellt.
- Bei gleichzeitiger Verabreichung von Aliskiren mit Metformin ($\downarrow 28\%$), Amlodipin ($\uparrow 29\%$) oder Cimetidin ($\uparrow 19\%$) änderte sich die C_{\max} oder AUC von Aliskiren um 20% bis 30%. Bei Verabreichung mit Atorvastatin stiegen AUC und C_{\max} von Aliskiren im Steady-State um 50%. Die gleichzeitige Gabe von Aliskiren hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Metformin oder Amlodipin. Daher ist weder für Aliskiren noch für diese gleichzeitig verabreichten Arzneimittel eine Dosisanpassung erforderlich.
- Die Bioverfügbarkeit von Digoxin und Verapamil kann durch Aliskiren leicht verringert werden.

Wechselwirkungen mit CYP450

Aliskiren hemmt nicht die CYP450-Isoenzyme (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A). Aliskiren führt nicht zur Induktion von CYP3A4. Deshalb kann angenommen werden, dass Aliskiren die systemische Exposition von Substanzen, die diese Enzyme hemmen, induzieren oder von ihnen abgebaut werden, nicht beeinflusst. Aliskiren wird nur geringfügig über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert. Deshalb sind Wechselwirkungen aufgrund einer Hemmung oder Induktion von CYP450-Isoenzymen nicht zu erwarten. Allerdings beeinflussen CYP3A4-Inhibitoren häufig auch P-gp. Deshalb kann eine erhöhte Exposition gegenüber Aliskiren erwartet werden, wenn gleichzeitig CYP3A4-Inhibitoren gegeben werden, die auch P-gp hemmen (siehe andere P-gp-Hinweise im Abschnitt 4.5).

Substrate oder schwache Inhibitoren von P-gp

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Atenolol, Digoxin oder Cimetidin beobachtet. Bei gleichzeitiger Gabe mit Atorvastatin (80 mg) erhöhten sich für Aliskiren (300 mg) im Steady State AUC und C_{\max} um 50%. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass P-gp eine wesentliche Einflussgröße für die Bioverfügbarkeit von Aliskiren ist. Substanzen, die P-gp induzieren (Johanniskraut, Rifampicin), könnten daher die Bioverfügbarkeit von Aliskiren erniedrigen.

Inhibitoren von organische Anionen transportierenden Polypeptide (OATP)

Präklinische Studien zeigen, dass Aliskiren ein Substrat von organischen Anionen transportierenden Polypeptiden sein könnte. Deshalb besteht bei gleichzeitiger Verabreichung die Möglichkeit von Interaktionen zwischen OATP-Inhibitoren und Aliskiren (siehe Wechselwirkung mit Fruchtsäften).

Informationen zu den Amlodipin-Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

Vorsicht ist erforderlich bei gleichzeitiger Anwendung von

- CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makroliden wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen dieser geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

- CYP3A4-Induktoren

Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

- *Grapefruitsaft*

Die Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei einigen Patienten erhöht sein kann, was zu erhöhten blutdrucksenkenden Effekten führt.

- *Dantrolen (Infusion)*

Im Tiermodell wird nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Kalziumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

- Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zu den blutdrucksenkenden Wirkungen anderer Antihypertensiva.
- Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosierungen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin resultierte in einer 77%igen Erhöhung der Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Es wird empfohlen die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich bei Patienten, die Amlodipin erhalten, zu reduzieren.

Keine Wechselwirkungen

- In klinischen Interaktionsstudien beeinflusste Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Ärzte, die Rasilamlo verschreiben, sollten Frauen im gebärfähigen Alter über das potenzielle Risiko während der Schwangerschaft aufklären. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte auf eine geeignete antihypertensive Behandlung gewechselt werden, da Rasilamlo bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht angewendet werden sollte.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Aliskiren bei Schwangeren vor. Aliskiren war bei Ratten und Kaninchen nicht teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Andere Substanzen mit direkter Wirkung auf das RAAS wurden mit schweren fetalen Missbildungen und neonatalen Todesfällen in Verbindung gebracht. Wie andere Arzneimittel mit direkter Wirkung auf das RAAS, sollte Aliskiren nicht während des ersten Schwangerschaftstrimesters angewendet werden und ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Sicherheit von Amlodipin bei der menschlichen Schwangerschaft ist nicht belegt.

Reproduktionsstudien an Ratten zeigten keine Toxizität, abgesehen von einer Verzögerung des Geburtstermins und einer Verlängerung der Dauer der Wehen bei Dosen, die 50-mal höher als die maximal empfohlene Dosis beim Menschen waren (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und den Fetus darstellt.

Rasilamlo sollte während des ersten Trimesters der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während des zweiten und dritten Trimesters ist Rasilamlo kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wenn während der Behandlung eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte Rasilamlo dementsprechend so schnell wie möglich abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aliskiren und/oder Amlodipin in die Muttermilch übergehen. Aliskiren wird in die Milch von säugenden Ratten abgegeben.

Da nur ungenügende/begrenzte Informationen über die Ausscheidung von Aliskiren und Amlodipin in die Muttermilch bei Mensch und Tier vorliegen, kann ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind nicht ausgeschlossen werden. Daher wird die Anwendung von Rasilamlo bei stillenden Frauen nicht empfohlen.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen abubrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Rasilamlo verzichtet werden soll/die Behandlung mit Rasilamlo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine klinischen Daten zur Fertilität bei der Anwendung von Rasilamlo vor.

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3). Die Fertilität von Ratten war bei Dosen von bis zu 250 mg/kg/Tag Aliskiren nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beim Lenken von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass bei Anwendung von Rasilamlo gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin nehmen, an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das im Folgenden beschriebene Sicherheitsprofil von Rasilamlo beruht auf den klinischen Prüfungen, die mit Rasilamlo durchgeführt wurden, und dem bekannten Sicherheitsprofil der Einzelbestandteile Aliskiren und Amlodipin. Die Informationen zur Sicherheit von Rasilamlo bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter sind begrenzt.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen von Rasilamlo sind Hypotonie und periphere Ödeme. Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile von Rasilamlo (Aliskiren und Amlodipin) berichtet wurden und in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen enthalten sind, können auch unter Rasilamlo auftreten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen:

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten zuerst genannt werden. Die folgende Beschreibung wird dabei verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die unter Rasilamlo oder der Monotherapie mit einem oder beiden der zwei Bestandteile beobachteten Nebenwirkungen sind in nachstehender Tabelle aufgeführt. Bei Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Wirkstoff in einer festen Dosiskombination beobachtet wurden, wird in der nachfolgenden Tabelle die höchste Häufigkeit aufgeführt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Leukopenie ^{am} , Thrombozytopenie ^{am}
Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Anaphylaktische Reaktionen ^a , Überempfindlichkeitsreaktionen ^a
Sehr selten	Allergische Reaktionen ^{am}
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Hyperglykämie ^{am}
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit ^{am} , Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände) ^{am} , Depression ^{am}
Selten	Verwirrtheit ^{am}
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Schläfrigkeit ^{am} , Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung) ^{am}
Gelegentlich	Tremor ^{am} , Geschmacksstörung ^{am} , Synkope ^{am} , Hypästhesie ^{am} , Parästhesie ^{am}
Sehr selten	Hypertonie ^{am} , periphere Neuropathie ^{am}
Augenerkrankungen	
Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen) ^{am}
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich	Tinnitus ^{am}
Nicht bekannt	Vertigo ^a
Herzerkrankungen	
Häufig	Schwindel ^{a,am} , Palpitationen ^{a,am} , periphere Ödeme ^{c,a,am,*}
Sehr selten	Myokardinfarkt ^{am} , Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern) ^{am}
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Flush ^{am} , Hypotonie ^{c,a,am}
Sehr selten	Vaskulitis ^{am}
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Atemnot ^{a, am} , Rhinitis ^{am} , Husten ^{a,am}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Diarrhö ^a , Bauchschmerzen ^{am} , Übelkeit ^{a,am}
Gelegentlich	Erbrechen ^{a,am} , Dyspepsie ^{am} , veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhö und Obstipation) ^{am} , trockener Mund ^{am}
Sehr selten	Pankreatitis ^{am} , Gastritis ^{am} , Gingivahyperplasie ^{am}
Leber- und Gallenerkrankungen	
Sehr selten	Hepatitis ^{a,am} , Ikterus ^{a,am} , Anstieg der Leberenzyme (meist konsistent mit einer Cholestase) ^{am}
Nicht bekannt	Lebererkrankungen ^{a,**} , Leberversagen ^{a,***}

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom ^a , toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) ^a , Reaktionen der Mundschleimhaut ^a , Hautausschlag ^{a,am} , Juckreiz ^{a,am} , Urtikaria ^{a,am} , Alopezie ^{am} , Purpura ^{am} , Entfärbung der Haut ^{am} , verstärktes Schwitzen ^{am} , Exanthem ^{am}
Selten	Angiödem ^a , Erythem ^a
Sehr selten	Erythema multiforme ^{am} , exfoliative Dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-Syndrom ^{am} , Quincke-Ödem ^{am} , Photosensibilisierung ^{am}
Sklettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Arthralgie ^{a,am} , Knöchelschwellung ^{am}
Gelegentlich	Myalgie ^{am} , Muskelkrämpfe ^{am} , Rückenschmerzen ^{am}
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Akutes Nierenversagen ^a , eingeschränkte Nierenfunktion ^a , Miktionsstörungen ^{am} , nächtlicher Harndrang ^{am} , häufigeres Wasserlassen ^{am}
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich	Impotenz ^{am} , Gynäkomastie ^{am}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit ^{am}
Gelegentlich	Schmerzen im Brustkorb ^{am} , Asthenie ^{am} , Schmerzen ^{am} , Unwohlsein ^{am}
Untersuchungen	
Häufig	Hyperkaliämie ^a
Gelegentlich	Anstieg der Leberenzyme ^a , Gewichtszunahme ^{am} , Gewichtsabnahme ^{am}
Selten	Abfall des Hämoglobins ^a , Abfall des Hämatokrits ^a , Anstieg des Blutkreatinins ^a
Nicht bekannt	Hyponatriämie ^a

^c Unter Rasilamlo beobachtete Nebenwirkung;

^a Unter der Monotherapie mit Aliskiren beobachtete Nebenwirkung;

^{am} Unter der Monotherapie mit Amlodipin beobachtete Nebenwirkung; * Periphere Ödeme sind eine bekannte, dosisabhängige Nebenwirkung von Amlodipin und wurden in der Spontanerfassung auch bei der Behandlung mit Aliskiren berichtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen für Rasilamlo in klinischen Studien waren periphere Ödeme, die in einer geringeren oder in einer mit der entsprechenden Amlodipin-Dosis vergleichbaren Inzidenz auftraten, aber häufiger als bei Aliskiren; ** Einzelfälle von Lebererkrankungen mit klinischen Symptomen und Labornachweisen einer ausgeprägteren Leberfunktionsstörung; *** Einschließlich einem Fall von „fulminantem Leberversagen“, der nach der Markteinführung berichtet wurde und bei dem ein kausaler Zusammenhang mit Aliskiren nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusätzliche Informationen zu den einzelnen Bestandteilen

Nebenwirkungen, die bereits früher für einen der einzelnen Bestandteile berichtet wurden, können auch unter Rasilamlo auftreten, selbst wenn sie in klinischen Studien nicht beobachtet wurden.

Aliskiren

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Während der Behandlung mit Aliskiren sind Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödeme aufgetreten.

In kontrollierten klinischen Studien traten während der Behandlung mit Aliskiren selten Angioödeme und Überempfindlichkeitsreaktionen auf, wobei die Rate vergleichbar mit derjenigen unter Placebo oder Vergleichspräparat war.

Fälle von Angioödemem oder Symptomen, die auf Angioödeme hindeuten (Schwellungen des Gesichts, der Lippen, des Rachens und/oder der Zunge), wurden auch nach Markteinführung berichtet. Einige dieser Patienten hatten Angioödeme oder auf Angioödeme hinweisende Symptome in der Vorgeschichte, in manchen Fällen nach Anwendung anderer Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können, einschließlich RAAS-Blockern (ACEIs oder ARBs).

Nach Markteinführung wurden Fälle von Angioödemem oder Angioödem-ähnlichen Reaktionen berichtet, wenn Aliskiren zusammen mit ACEIs und/oder ARBs angewendet wurde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen wurden auch nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Falls Anzeichen auftreten, die auf eine allergische Reaktion/Angioödeme hinweisen (insbesondere Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria, Schwellungen des Gesichts, der Extremitäten, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel), sollten die Patienten die Behandlung abbrechen und den Arzt kontaktieren (siehe Abschnitt 4.4).

Arthralgien wurden nach Markteinführung beobachtet. In einigen Fällen traten sie als Teil einer Überempfindlichkeitsreaktion auf.

Bei Risikopatienten wurde nach Markteinführung über Nierenfunktionsstörungen und über akutes Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

In kontrollierten klinischen Studien waren klinisch relevante Veränderungen von Standardlaborparametern gelegentlich mit der Verabreichung von Aliskiren assoziiert. In klinischen Studien an Patienten mit Hypertonie hatte Aliskiren keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf Gesamtcholesterin, High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), Nüchterntriglyzeride, Nüchtern glukose oder Harnsäure.

Hämoglobin und Hämatokrit: Es wurde ein geringgradiger Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit (mittlerer Abfall um etwa 0,05 mmol/l bzw. 0,16 Volumenprozent) beobachtet. Bei keinem Patienten wurde die Therapie aufgrund einer Anämie abgebrochen. Dieser Effekt wird auch bei anderen Arzneimitteln beobachtet, die auf das RAAS wirken, zum Beispiel bei ACEIs und ARBs.

Serumkalium: Unter Aliskiren wurden Anstiege des Serumkaliums beobachtet. Diese können bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Substanzen, die auf das RAAS wirken, oder von NSAIDs verstärkt werden. Übereinstimmend mit der üblichen medizinischen Praxis wird eine regelmäßige Bestimmung der Nierenfunktion einschließlich der Serumelektrolyte empfohlen, wenn eine gleichzeitige Anwendung für notwendig erachtet wird.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf einer begrenzten Menge an vorhandenen Sicherheitsdaten aus einer pharmakokinetischen Studie mit Aliskiren bei 39 hypertensiven Kindern zwischen 6-17 Jahren, ist zu erwarten, dass die Frequenz, Art und Schwere von Nebenwirkungen bei Kindern ähnlich wie bei hypertensiven Erwachsenen sind. Wie bei anderen RAAS-Hemmern sind Kopfschmerzen eine häufige Nebenwirkung bei Kindern, die mit Aliskiren behandelt wurden.

Amlodipin

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung von Rasilamlo vor. Das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung von Rasilamlo wäre ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren und Amlodipin.

Für Aliskiren wäre das wahrscheinlichste Anzeichen einer Überdosierung ein Blutdruckabfall, bedingt durch den antihypertensiven Effekt von Aliskiren.

Bei Amlodipin deuten die vorhandenen Daten darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Eine ausgeprägte und möglicherweise persistierende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde bei Amlodipin beschrieben.

Behandlung

Sollte eine symptomatische Hypotonie mit Rasilamlo auftreten, ist eine supportive Behandlung einzuleiten.

Eine klinisch signifikante Hypotonie aufgrund einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich häufigen Monitorings der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlage der Extremitäten sowie Beobachtung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Ein Vasokonstriktor kann zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt, dass keine Kontraindikation für seine Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Umkehr der Effekte der Kalziumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen hilfreich sein. Es wurde gezeigt, dass bei gesunden Freiwilligen die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

Da Amlodipin stark an Proteine gebunden ist, ist eine Hämodialyse wahrscheinlich nicht von Nutzen.

In einer Studie an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (ESRD = End Stage Renal Disease) war die Clearance von Aliskiren gering (<2% der oralen Clearance). Daher ist die Dialyse nicht zur Behandlung einer Aliskiren-Überdosierung geeignet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Stoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System einwirken, Renininhibitoren, ATC-Code: C09XA53

Rasilamlo vereinigt zwei antihypertensive Substanzen mit komplementären Wirkmechanismen, um den Blutdruck bei Patienten mit essenzieller Hypertonie zu kontrollieren: Aliskiren gehört zur Klasse der direkten Renin-Inhibitoren und Amlodipin gehört zur Klasse der Calcium-Antagonisten.

Rasilamlo

Die Kombinationsbehandlung mit Aliskiren und Amlodipin bietet sich auf Grund der Wirkungen dieser beiden Arzneistoffe auf verschiedene, aber komplementäre Systeme, die den Blutdruck kontrollieren, an. Kalziumkanalblocker wirken, indem sie den Einstrom von Kalziumionen in die glatten Gefäßmuskelzellen der Gefäßwand hemmen. Dadurch werden die Kontraktion der glatten Muskelzellen und eine Vasokonstriktion verhindert. Renin-Inhibitoren unterdrücken die enzymatische Aktivität des Renins und blockieren dadurch die Bildung von Angiotensin II, dem hauptsächlich wirksamen Molekül des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Angiotensin II löst Vasokonstriktion sowie die Wiederaufnahme von Natrium und Wasser aus. Somit hemmt Amlodipin direkt die Vasokonstriktion und senkt den Gefäßwiderstand, während Aliskiren durch die Kontrolle der Angiotensin-II-Produktion ebenfalls die Vasokonstriktion verringern kann, aber zusätzlich die Wasser- und Natriumbilanz hin zu Werten verschiebt, die für normotensive Bedingungen notwendig sind. Die kombinierte Wirkung von Aliskiren und Amlodipin auf diese beiden zentralen blutdrucksenkenden Faktoren (Vasokonstriktion und RAAS-vermittelte hypertensive Wirkungen) resultiert in einer stärkeren antihypertensiven Wirkung als sie bei einer Monotherapie gesehen werden.

Rasilamlo wurde in einer Anzahl von aktiv- und placebokontrollierten Studien sowie Langzeitstudien, in die insgesamt 5.570 Bluthochdruck-Patienten mit leichter bis mittlerer Hypertonie (diastolischer Blutdruck zwischen 90 mmHg und 109 mmHg) eingeschlossen waren, untersucht.

Bei hypertensiven Patienten, deren Blutdruck durch eine Monotherapie mit einem der Wirkstoffe nicht ausreichend kontrolliert war, führte die einmal tägliche Gabe von Rasilamlo dosisabhängig zu klinisch bedeutsamen Senkungen sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks.

Die Gabe von Rasilamlo bei Patienten, deren Blutdruck durch Aliskiren oder Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert war, führte nach einer Behandlungswoche zu einer stärkeren Blutdrucksenkung als unter den Monotherapien mit diesen beiden Wirkstoffen. Eine beinahe maximale Wirkung wird nach vierwöchiger Therapie erzielt.

In einer Studie an 820 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf eine Behandlung mit 300 mg Aliskiren angesprochen hatten, bewirkte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin 300 mg/10 mg eine durchschnittliche Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks von 18,0/13,1 mmHg, was statistisch signifikant größer war als unter Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. Die Kombination bei einer Dosis von 300 mg/5 mg zeigte ebenfalls eine statistisch signifikant größere Blutdrucksenkung als die Monotherapie mit 300 mg Aliskiren. In einer Subgruppe von 584 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 300 mg/5 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 7,9/4,8 mmHg bzw. 11,7/7,7 mmHg, verglichen mit 300 mg Aliskiren (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 847 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf die Behandlung mit 10 mg Amlodipin angesprochen hatten, reduzierte die Kombination Aliskiren/Amlodipin 150 mg/10 mg bzw. 300 mg/10 mg den durchschnittlichen systolischen/diastolischen Blutdruck um 11,0/9,0 mmHg bzw. 14,4/11,0 mmHg, was statistisch größer als bei der Monotherapie mit 10 mg Amlodipin war. In einer Subgruppe von 549 Patienten führte die Kombination von Aliskiren/Amlodipin in den Stärken 150 mg/10 mg und 300 mg/10 mg zu einer zusätzlichen Senkung des mittleren systolischen/diastolischen Blutdrucks von 4,0/2,2 mmHg bzw. 7,6/4,7 mmHg, verglichen mit 10 mg Amlodipin (die Subgruppe besteht aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

In einer Studie an 545 randomisierten Patienten, die nicht ausreichend auf 5 mg Amlodipin angesprochen hatten, erzielte die Kombination von 150 mg Aliskiren/5 mg Amlodipin eine größere Blutdrucksenkung als bei den Patienten, die auf Amlodipin 5 mg geblieben waren.

In einer 8-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit faktoriellem Design an 1.688 Patienten mit leichter bis mäßiger Hypertonie führte die Behandlung mit Rasilamlo in Dosierungen von 150 mg/5 mg bis 300 mg/10 mg bei einer Patientenpopulation mit einem mittleren Blutdruckausgangswert von 157,3/99,7 mmHg dosisabhängig zu klinisch bedeutenden Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/14,0 mmHg und 23,9/16,5 mmHg, verglichen mit 15,4/10,2 mmHg unter Aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg unter Amlodipin 10 mg und 6,8/5,4 mmHg unter Placebo. Diese Werte waren versus Placebo und Aliskiren bei allen Dosierungen statistisch signifikant. Die Blutdrucksenkung hielt unter der Kombination über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall an. In einer Subgruppe von 1.069 Patienten führte Rasilamlo zu mittleren Blutdrucksenkungen (systolisch/diastolisch) zwischen 20,6/13,6 mmHg und 24,2/17,3 mmHg (Subgruppe aus den Patienten ohne Ausreißer, definiert als systolischer Blutdruck (SBD) ≥ 10 mmHg zum Ausgangswert oder zum Endpunkt).

Die Sicherheit von Rasilamlo wurde in Studien mit bis zu einem Jahr Dauer bewertet.

Die Wirkungen von Rasilamlo auf die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität und die Gesamtmortalität sowie auf Endorganschäden sind derzeit nicht bekannt.

Rasilamlo wurde an mehr als 2.800 Patienten in abgeschlossenen klinischen Studien verabreicht, darunter an 372 Patienten über ein Jahr oder länger. Bei der Behandlung mit Rasilamlo bei Dosierungen bis zu 300 mg/10 mg war die Gesamtinzidenz unerwünschter Erfahrungen vergleichbar zu den Monotherapien mit den beiden Einzelbestandteilen. Die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse zeigte keine Assoziation mit Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Rasse oder ethnischer Zugehörigkeit. Es gab keine neuen Nebenwirkungen, die speziell bei Rasilamlo auftraten, zusätzlich zu denen, die für die jeweiligen Monotherapien bekannt sind. In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 1.688 Patienten mit leichter oder mittlerer Hypertonie wurde die Therapie wegen klinisch unerwünschter Ereignisse bei 1,7% der mit Rasilamlo behandelten Patienten abgebrochen versus 1,5% der Placebo-Patienten.

Aliskiren

Aliskiren ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Inhibitor des humanen Renins.

Durch Hemmung des Enzyms Renin blockiert Aliskiren das RAAS am Aktivierungspunkt. Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin-I- und Angiotensin-II-Spiegel gesenkt. Während andere RAAS-Hemmer (ACEI und Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB]) einen kompensatorischen Anstieg der Plasminogenaktivität (PRA) verursachen, nimmt die PRA bei Bluthochdruckpatienten durch die Behandlung mit Aliskiren um etwa 50 bis 80% ab. Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva wurden ähnliche Reduktionen gefunden. Die klinischen Implikationen der unterschiedlichen Wirkung auf die PRA sind derzeit nicht bekannt.

Hypertonie

Bei Bluthochdruckpatienten senkte Aliskiren bei einmal täglicher Gabe in Dosierungen von 150 mg und 300 mg den systolischen und diastolischen Blutdruck. Diese Wirkung hielt über das gesamte Dosierungsintervall von 24 Stunden an (die Wirkung bleibt am frühen Morgen erhalten). Bei einer Dosierung von 300 mg betrug das durchschnittliche „Peak-Trough“-Verhältnis für das diastolische Ansprechen bis zu 98%. 85 bis 90% des maximalen blutdrucksenkenden Effekts wurden nach 2 Wochen beobachtet. Die Blutdrucksenkung wurde während der Langzeitbehandlung aufrechterhalten und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit. Aliskiren wurde an 1.864 Patienten ab 65 Jahren und an 426 Patienten ab 75 Jahren untersucht.

In Monotherapiestudien mit Aliskiren zeigte sich, dass der blutdrucksenkende Effekt mit dem anderer Klassen von Antihypertensiva einschließlich ACEI und ARB vergleichbar war. Im Vergleich mit einem Diuretikum (Hydrochlorothiazid - HCTZ) senkte 300 mg Aliskiren nach einer 12-wöchigen Behandlung den systolischen/diastolischen Blutdruck um 17,0/12,3 mmHg gegenüber 14,4/10,5 mmHg unter 25 mg HCTZ.

Es liegen Studien zur Kombinationstherapie vor, bei denen Aliskiren zusätzlich mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid und dem Beta-Blocker Atenolol gegeben wurde. Diese Kombinationen wurden gut vertragen. Aliskiren bewirkte einen additiven blutdrucksenkenden Effekt, wenn es zusammen mit Hydrochlorothiazid gegeben wurde.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Aliskiren-basierten Therapie wurde mit einer Ramipril-basierten Therapie in einer 9-monatigen Nicht-Unterlegenheitsstudie an 901 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) mit essenzieller systolischer Hypertonie verglichen. Über 36 Wochen wurden 150 mg oder 300 mg Aliskiren pro Tag bzw. 5 mg oder 10 mg Ramipril pro Tag verabreicht mit einer optionalen add-on-Therapie mit Hydrochlorothiazid (12,5 mg oder 25 mg) in Woche 12, und Amlodipin (5 mg oder 10 mg) in Woche 22. Über einen Zeitraum von 12 Wochen senkte die Aliskiren-Monotherapie den systolischen/diastolischen Blutdruck um 14,0/5,1 mmHg, verglichen mit 11,6/3,6 mmHg für Ramipril. Dies bestätigt, dass Aliskiren bei den gewählten Dosierungen Ramipril nicht unterlegen ist. Die Unterschiede beim systolischen und diastolischen Blutdruck waren statistisch signifikant. Die Verträglichkeit war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, jedoch wurde Husten unter der Ramipril-Behandlung häufiger berichtet als unter der Aliskiren-Behandlung (14,2% vs. 4,4%), während Diarrhö häufiger unter Aliskiren- als unter Ramipril-Behandlung berichtet wurde (6,6% vs. 5,0%).

In einer 8-wöchigen Studie an 754 hypertensiven älteren (≥ 65 Jahre) und sehr alten (30% ≥ 75 Jahre) Patienten ergab die Behandlung mit Aliskiren in Dosierungen von 75 mg, 150 mg und 300 mg eine statistisch signifikant überlegene Blutdrucksenkung (sowohl systolisch als auch diastolisch) im Vergleich zu Placebo. Mit 300 mg Aliskiren wurden im Vergleich zu 150 mg Aliskiren keine zusätzlichen blutdrucksenkenden Wirkungen beobachtet. Alle drei Dosierungen wurden sowohl von den älteren als auch den sehr alten Patienten gut vertragen.

Bei den Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, gab es keine Hinweise auf eine „First-Dose“-Hypotonie oder einen Einfluss auf die Pulsfrequenz. Übermäßige Blutdrucksenkung trat gelegentlich (0,1%) bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie auf, die mit Aliskiren allein behandelt wurden. Hypotonie wurde auch gelegentlich ($< 1\%$) während einer Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva beobachtet. Nach Absetzen der Behandlung kehrte der Blutdruck in einem Zeitraum von einigen Wochen schrittweise zum Ausgangswert zurück. Es gab keine Hinweise auf einen Rebound-Effekt für Blutdruck oder PRA.

In einer 36-wöchigen Studie, in die 820 Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion eingeschlossen waren, führte die zusätzliche Gabe von Aliskiren zur Standardtherapie verglichen mit Placebo zu keinen Änderungen hinsichtlich des ventrikulären Remodellings, bewertet mittels des linksventrikulären Volumens.

Die kombinierte Rate an kardiovaskulären Todesfällen, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, erneut auftretenden Herzinfarkten, Schlaganfällen und Wiederbelebung nach plötzlichem Tod war in der Aliskiren- und Placebogruppe vergleichbar. Jedoch war die Gabe von Aliskiren mit einer signifikant erhöhten Inzidenz einer Hyperkaliämie, Hypotonie und renalen Dysfunktion im Vergleich zur Placebogruppe verbunden.

In einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie mit 8.606 Patienten mit Typ-2-Diabetes und chronischer Nierenerkrankung (nachgewiesen durch Proteinurie und/oder GFR <60 ml/min/1,73 m²) mit kardiovaskulärer oder ohne kardiovaskuläre Erkrankung wurde Aliskiren hinsichtlich seines kardiovaskulären und/oder renalen Nutzens untersucht. Bei den meisten Patienten war der arterielle Blutdruck bei Studienbeginn gut kontrolliert. Der primäre Endpunkt war ein zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulären und renalen Komplikationen.

In dieser Studie wurde die Gabe von Aliskiren 300 mg verglichen mit der Gabe von Placebo zusätzlich zur Standardtherapie, die entweder einen Hemmer des Angiotensin konvertierenden Enzyms oder einen Angiotensin-Rezeptor-Blocker beinhaltete. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da es unwahrscheinlich war, dass die Studienpatienten von der Behandlung mit Aliskiren profitieren. Die finalen Studienergebnisse zeigten für den primären Endpunkt eine Hazard-Ratio von 1,097 zugunsten des Placebos (95,4% Konfidenzintervall: 0,987, 1,218, zweiseitiges p=0,0787). Zusätzlich wurde im Vergleich zu Placebo unter Aliskiren eine erhöhte Inzidenz von unerwünschten Ereignissen beobachtet (38,2% versus 30,3%). Insbesondere gab es eine erhöhte Inzidenz von Nierenfunktionsstörungen (14,5% versus 12,4%), Hyperkaliämien (39,1% versus 29,0%), Hypotoniebedingten Ereignissen (19,9% versus 16,3%) und adjudizierten Schlaganfall-Endpunkten (3,4% versus 2,7%). Die erhöhte Inzidenz von Schlaganfällen war größer bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Aliskiren 150 mg (Erhöhung auf 300 mg, falls verträglich) wurde als Zusatz zu einer konventionellen Therapie in einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Studie an 1.639 Patienten mit reduzierter Ejektionsfraktion untersucht, die wegen einer Episode einer akuten Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III-IV) hospitalisiert wurden und zu Studienbeginn hämodynamisch stabil waren. Primärer Endpunkt war kardiovaskulärer Tod oder erneute Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz innerhalb von 6 Monaten; sekundäre Endpunkte wurden innerhalb von 12 Monaten beurteilt.

In der Studie zeigte sich kein Nutzen von Aliskiren bei zusätzlicher Gabe zur Standardtherapie der akuten Herzinsuffizienz, und bei Patienten mit Diabetes mellitus war das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse erhöht. Die Studienergebnisse erbrachten einen nicht-signifikanten Effekt von Aliskiren mit einer Hazard Ratio von 0,92 (95%-Konfidenzintervall: 0,76-1,12; p=0,41, Aliskiren vs. Placebo). Andere Behandlungseffekte von Aliskiren zeigten sich hinsichtlich der Gesamtmortalität innerhalb von 12 Monaten in Abhängigkeit vom Diabetes-mellitus-Status. In der Subgruppe von Patienten mit Diabetes mellitus lag die Hazard Ratio bei 1,64 zugunsten von Placebo (95%-Konfidenzintervall: 1,15-2,33), während die Hazard Ratio in der Subgruppe von Patienten ohne Diabetes 0,69 zugunsten von Aliskiren betrug (95%-Konfidenzintervall: 0,50-0,94); p-Wert für Interaktion = 0,0003. In der Aliskiren-Gruppe wurde eine höhere Inzidenz von Hyperkaliämie (20,9% versus 17,5%), Nierenfunktionsstörung/Nierenversagen (16,6% versus 12,1%) und Hypotonie (17,1% versus 12,6%) gegenüber Placebo verzeichnet, wobei die Inzidenz bei Patienten mit Diabetes höher ausfiel.

Eine Wirkung von Aliskiren auf Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität ist derzeit nicht bekannt.

Derzeit sind keine Langzeitdaten zur Wirksamkeit von Aliskiren bei Patienten mit Herzinsuffizienz vorhanden.

Elektrokardiographie

In einer randomisierten, doppelblinden, Placebo- und aktiv kontrollierten Studie mit Standard- und Holter-EKG wurden keine Effekte auf das QT-Intervall beobachtet.

Amlodipin

Die Amlodipin-Komponente von Rasilamlo hemmt den transmembranösen Einstrom von Kalziumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einem direkt relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur, der zu einer Erniedrigung des peripheren Gefäßwiderstands und damit des Blutdrucks führt. Experimentelle Daten deuten darauf hin, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet.

Die Kontraktilität des Herzmuskels und der glatten Gefäßmuskulatur ist abhängig vom Einstrom extrazellulärer Kalziumionen in diese Zellen, der über spezifische Ionenkanäle erfolgt.

Nach Gabe therapeutischer Dosen an Patienten mit Hypertonie verursacht Amlodipin eine Vasodilatation, die zu einer Reduktion des Blutdrucks im Liegen und im Stehen führt. Diese Senkung des Blutdrucks führt bei chronischer Anwendung weder zu einer signifikanten Veränderung der Herzfrequenz noch der Plasma-Katecholamin-Spiegel.

Sowohl bei älteren als auch bei jüngeren Patienten korrelieren die Plasmakonzentrationen mit der Wirkung.

Bei Patienten mit Hypertonie und normaler Nierenfunktion bewirken therapeutische Dosen von Amlodipin eine Verringerung des renalen Gefäßwiderstandes sowie eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses, ohne die Filtrationsfraktion zu verändern oder Proteinurie auszulösen.

Wie bei anderen Kalziumkanalblockern haben hämodynamische Messungen der Herzfunktion in Ruhe und während Belastung (oder Training) bei Amlodipin-behandelten Patienten mit normaler ventikulärer Funktion im Allgemeinen einen geringfügigen Anstieg des Herzindex ohne signifikante Beeinflussung von dP/dt oder des linksventrikulären enddiastolischen Drucks oder Volumens gezeigt. In hämodynamischen Studien zeigte Amlodipin im therapeutischen Dosisbereich keine negativ inotropen Effekte bei gesunden Tieren und Menschen, auch wenn bei Menschen gleichzeitig ein Beta-Blocker gegeben wurde.

Amlodipin verändert bei gesunden Tieren oder Menschen weder die Sinusknotenfunktion noch die atrioventrikuläre Überleitung. In klinischen Studien, in denen Amlodipin zusammen mit Beta-Blockern bei Patienten mit Bluthochdruck oder Angina pectoris gegeben wurde, wurden keine nachteiligen Wirkungen auf elektrokardiographische Parameter beobachtet.

Amlodipin hat vorteilhafte klinische Wirkungen bei Patienten mit chronischer stabiler Angina, vasospastischer Angina und angiographisch dokumentierter koronarer Herzkrankheit gezeigt.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Kalziumkanal-Blocker, einschließlich Amlodipin, sollten mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden, da sie das Risiko späterer kardiovaskulärer Ereignisse und der kardiovaskulären Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

Es wurde eine „Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)“ genannte randomisierte, doppelblinde Morbiditäts-Mortalitäts-Studie zum Vergleich neuerer Therapieregime durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Kalziumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Inhibitor) als First-Line-Therapien im Vergleich zum Regime mit dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittlerer Hypertonie.

Insgesamt 33.375 hypertensive Patienten im Alter von 55 Jahren oder älter wurden randomisiert und wurden über durchschnittlich 4,9 Jahre nachverfolgt. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (>6 Monate vor Einschluss in die Studie) oder Dokumentation anderer atherosklerotischer Herzerkrankungen (insgesamt 51,5%), Typ-2-Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin <35 mg/dl oder <0,906 mmol/l (11,6%), mittels Elektrokardiogramm oder Elektrokardiographie diagnostizierte Linksherzhypertrophie (20,9%) oder waren aktive Zigarettenraucher (21,9%).

Primärer Endpunkt waren tödlich verlaufende koronare Herzkrankheit oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt als gemeinsamer Endpunkt. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim primären Endpunkt zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie: Risk Ratio (RR) 0,98, 95% KI (0,90-1,07) $p=0,65$. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz der Herzinsuffizienz (Bestandteil des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlorthalidon-Gruppe (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% KI [1,25-1,52] $p<0,001$). Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Amlodipin- und der Chlorthalidon-basierten Therapie RR 0,96, 95% KI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rasilamlo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in essenzieller Hypertonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Aliskiren

Resorption

Nach oraler Resorption von Aliskiren werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma nach 1-3 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Aliskiren beträgt etwa 2-3%. Sehr fettreiche Nahrung verringert die C_{max} um 85% und die AUC um 70%. Im Steady-State verringert fettarme Nahrung bei hypertensiven Patienten die C_{max} um 76% und die AUC_{0-tau} um 67%. Steady-State-Plasmakonzentrationen werden bei einmal täglicher Verabreichung innerhalb von 5 bis 7 Tagen erreicht und sind etwa doppelt so hoch wie die Werte nach der Initialdosis.

Transporter

In präklinischen Studien erwies sich MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) als das wichtigste an der intestinalen Aufnahme und biliären Ausscheidung von Aliskiren beteiligte Efflux-System.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt das durchschnittliche Verteilungsvolumen im Steady State etwa 135 Liter, was darauf hindeutet, dass sich Aliskiren weitgehend im extravaskulären Raum verteilt. Die Bindung von Aliskiren an Plasmaproteine ist mittelstark (47-51%) und konzentrationsunabhängig.

Biotransformation und Elimination

Die mittlere Halbwertszeit beträgt etwa 40 Stunden (Bereich von 34-41 Stunden). Der größte Teil von Aliskiren wird unverändert in den Fäzes ausgeschieden (78%). Etwa 1,4% der oralen Gesamtdosis werden metabolisiert. Das für den Metabolismus verantwortliche Enzym ist CYP3A4. Etwa 0,6% der Dosis werden nach oraler Verabreichung im Urin gefunden. Die durchschnittliche Plasma-Clearance nach intravenöser Verabreichung beträgt etwa 9 l/h.

Linearität

Die Aliskiren-Exposition steigt mit zunehmender Dosis überproportional an. Nach Einmalgabe gilt im Dosisbereich von 75 bis 600 mg, dass eine Verdopplung der Dosis einen ca. 2,3- bzw. 2,6-fachen Anstieg der AUC und C_{\max} bewirkt. Im „Steady State“ kann die Nichtlinearität noch ausgeprägter sein. Mechanismen, die für die Abweichung von der Linearität verantwortlich sind, wurden nicht identifiziert. Ein möglicher Mechanismus ist die Sättigung von Transportern am Ort der Resorption oder der hepatobiliären Ausscheidung.

Kinder und Jugendliche

In einer pharmakokinetischen Studie von Aliskiren in 39 pädiatrischen hypertensiven Patienten zwischen 6-17 Jahren, bei der Aliskiren als tägliche Dosis von 2 mg/kg oder 6 mg/kg als Granulat (3,125 mg/Tablette) gegeben wurde, waren die pharmakokinetischen Parameter ähnlich zu denen von Erwachsenen. Die Ergebnisse dieser Studie wiesen nicht darauf hin, dass Alter, Körpergewicht oder Geschlecht einen signifikanten Effekt auf die systemische Exposition von Aliskiren haben (siehe Abschnitt 4.2).

Die Ergebnisse einer *In-vitro*-MDR1-Studie an menschlichem Gewebe deuten auf ein alters- und gewebeabhängiges Muster der MDR1-(P-gp-)Transporterreifung hin. Eine hohe interindividuelle Variabilität der mRNA-Expressionsspiegel wurde beobachtet (bis zu 600-fach). Die hepatische MDR1-mRNA-Expression war statistisch signifikant niedriger in Proben von Föten, Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 23 Monaten.

Ab welchem Alter das Transportsystem voll entwickelt ist, kann nicht bestimmt werden. Es besteht die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition bei Kindern mit einem unreifen MDR1-(P-gp-)System (siehe oben „Transporter“ und Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.3).

Amlodipin

Resorption

Nach oraler Einnahme therapeutischer Dosen von Amlodipin alleine werden Plasma-Spitzenpiegel nach 6-12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde mit 64% bis 80% berechnet. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasma-Eiweiße gebunden sind.

Biotransformation und Elimination

Amlodipin wird in der Leber in hohem Maße (ca. 90%) zu inaktiven Metaboliten abgebaut, wobei 10% des ursprünglichen Amlodipin als unveränderte Substanz und 60% als Amlodipin-Metaboliten über den Urin ausgeschieden werden.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden. Steady-State-Plasmaspiegel werden nach kontinuierlicher Gabe über 7-8 Tage erreicht.

Linearität

Amlodipin zeigt innerhalb des therapeutischen Dosisbereichs von 5 mg bis 10 mg eine lineare Pharmakokinetik.

Aliskiren/Amlodipin

Nach oraler Einnahme von Rasilamlo werden die medianen Plasma-Spitzenkonzentrationen für Aliskiren nach 3 Stunden und für Amlodipin nach 8 Stunden erreicht. Die Rate und das Ausmaß der Absorption von Rasilamlo sind im Nüchternzustand vergleichbar mit denen von Aliskiren und Amlodipin, wenn diese als getrennte Tabletten eingenommen werden. Eine Bioäquivalenzstudie unter den Bedingungen nach leichter Mahlzeit wurde mit Rasilamlo nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse einer Studie zur Untersuchung des Nahrungsmiteleinflusses nach standardisierter fettreicher Mahlzeit mit der Tablette 300 mg/10 mg als Fixkombination zeigten, dass Nahrung die Rate und das Ausmaß der Absorption von Aliskiren aus der Fixkombination in der gleichen Größenordnung verringert wie bei einer Aliskiren-Monotherapie. Wie beim Monopräparat hatte die Nahrung keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin aus der Fixkombination.

Patientencharakteristika

Aliskiren

Aliskiren ist ein wirksames Antihypertensivum zur einmal täglichen Anwendung bei erwachsenen Patienten, unabhängig von Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index und ethnischer Zugehörigkeit.

Bei älteren Personen (>65 Jahre) ist die AUC im Vergleich zu jüngeren um 50% erhöht. Geschlecht, Gewicht und ethnische Zugehörigkeit haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Aliskiren.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Niereninsuffizienz ermittelt. Nach einer Einzeldosis und im Steady State waren die relative AUC und C_{\max} für Aliskiren bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion zwischen 0,8- und 2-mal höher als bei gesunden Freiwilligen. Diese beobachteten Veränderungen korrelierten jedoch nicht mit dem Schweregrad der Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Aliskiren wird bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 ml/min/1,73 m²) nicht empfohlen.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde auch an hämodialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die Gabe einer Einzeldosis von 300 mg Aliskiren führte im Vergleich zu entsprechenden gesunden Probanden zu sehr geringen Änderungen in der Pharmakokinetik von Aliskiren (Änderung der C_{\max} weniger als 1,2-fach; Anstieg der AUC um bis zu 1,6-fach). Der Zeitpunkt der Hämodialyse änderte die Pharmakokinetik von Aliskiren bei den Patienten mit ESRD nicht signifikant. Daher ist bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD, bei denen eine Anwendung von Aliskiren als notwendig erachtet wird, keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch wird die Anwendung von Aliskiren bei Patienten mit schwerer Nierenerkrankung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Pharmakokinetik von Aliskiren war bei Patienten mit leichten bis schweren Lebererkrankungen nicht signifikant beeinflusst. Daher ist bei Patienten mit leicht bis stark eingeschränkter Leberfunktion keine Anpassung der Initialdosis von Aliskiren erforderlich.

Amlodipin

Die Zeit bis zum Erreichen der Plasma-Spitzenpiegel von Amlodipin ist bei älteren und jungen Patienten vergleichbar. Bei älteren Patienten scheint die Clearance von Amlodipin abzunehmen. Dies führt zu einer Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit. Die Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz war in dieser Studie wie für Patienten dieser Altersgruppe erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde eine Studie zur Populationspharmakokinetik durchgeführt bei 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren), die ein- oder zweimal täglich Amlodipin in Dosen zwischen 1,25 und 20 mg erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Patienten und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Patientinnen. Bezüglich der Exposition wurde eine breite Variabilität zwischen den Individuen beobachtet. Die berichteten Daten zu Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

Die Pharmakokinetik von Amlodipin wird durch eine Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst.

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Amlodipin verringert. Dies führt zu einer um etwa 40-60% erhöhten AUC. Daher ist bei Patienten mit Lebererkrankungen Vorsicht geboten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aliskiren

Das karzinogene Potenzial wurde in einer 2-jährigen Studie an Ratten und einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht. Es wurde kein karzinogenes Potenzial festgestellt. Ein Dickdarm-Adenom und ein Adenokarzinom im Blinddarm, aufgetreten bei Ratten unter einer Dosis von 1.500 mg/kg/Tag, waren statistisch nicht signifikant. Obwohl Aliskiren bekanntermaßen ein Irritationspotenzial aufweist, wurde die Sicherheitsgrenze, die für den Menschen im Lauf einer Studie an gesunden Freiwilligen mit einer Dosis von 300 mg ermittelt wurde als ausreichend bewertet und zwar im Vergleich zu einer 9- bis 11-fach höheren Konzentration im Stuhl oder der 6-fach höheren Schleimhautkonzentration, die bei einer Dosis von 250 mg/kg/Tag in der Kanzerogenitätsstudie an Ratten ermittelt wurde.

In-vitro- und *In-vivo*-Studien zur Mutagenität von Aliskiren zeigten keinerlei mutagenes Potenzial. Die Untersuchungen beinhalteten *In-vitro*-Tests mit Zellen von Bakterien und Säugetieren und *In-vivo*-Beurteilungen an Ratten.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Aliskiren traten unter einer Dosierung bis zu 600 mg/kg/Tag bei Ratten oder 100 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Hinweise auf eine embryofetale Toxizität oder Teratogenität auf. Die Fertilität sowie die prä- und postnatale Entwicklung wurden bei Ratten unter einer Dosierung bis zu 250 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt. Die Dosierung bei Ratten und Kaninchen führte zu systemischen Belastungen, die 1- bis 4- bzw. 5-mal höher waren als die maximale empfohlene Dosis für den Menschen (300 mg).

Sicherheitspharmakologische Studien zeigten keine Nebenwirkungen auf zentralnervöse, respiratorische oder kardiale Funktionen. Befunde in den Tierstudien zur Toxikologie bei wiederholter Anwendung standen in Übereinstimmung mit dem bekannten lokalen Irritationspotenzial oder den erwarteten pharmakologischen Effekten von Aliskiren.

Studien mit Jungtieren

Ein Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 8 Tage nach der Geburt über 4 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine hohe akute Mortalität (innerhalb von Stunden) und schwere Morbidität wurden bei 100 und 300 mg/kg/Tag (das 2,3- und 6,8-Fache der maximalen empfohlenen Humandosis (MRHD) auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache und ohne auftretende Anzeichen oder Prodromalsymptome beobachtet. Das Verhältnis der letalen Dosis von 100 mg/kg/Tag und der höchsten Dosis, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbare und messbare Schädigung hinterlässt (NOAEL), von 30 mg/kg/Tag ist unerwartet niedrig.

Eine weitere Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung wurde bei jungen Ratten 14 Tage nach der Geburt für 8 Wochen mit Aliskiren-Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg/Tag durchgeführt. Eine verzögerte Mortalität wurde bei 300 mg/kg/Tag (8,5-fache MRHD auf mg/m²-Basis unter Annahme eines erwachsenen Patienten mit 60 kg) ohne identifizierbare Todesursache beobachtet.

Bei den überlebenden jungen Ratten wurden keine Auswirkungen auf das Verhalten oder die Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

Die Plasma-Aliskiren-Exposition (AUC) bei Ratten im Alter von 8 Tagen war fast 4-fach höher als die bei Ratten im Alter von 14 Tagen bei 100 mg/kg/Tag. Die Plasmaexposition gegenüber Aliskiren bei Ratten im Alter von 14 Tagen war zwischen 85- und 387-fach höher als bei erwachsenen Ratten im Alter von 64 Tagen.

Eine Einzeldosisstudie wurde bei jungen Ratten im Alter von 14, 21, 24, 28, 31 oder 36 Tagen nach der Geburt durchgeführt. Es wurde keine Mortalität oder signifikante Toxizität beobachtet. Die Plasmaexposition war etwa 100-fach höher bei Ratten im Alter von 14 Tagen und 3-fach höher bei Ratten im Alter von 21 Tagen, verglichen mit erwachsenen Ratten.

Es wurde eine mechanistische Studie durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Alter, Aliskiren-Exposition und Reifung der MDR1- und OATP2-Expression bei Ratten zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigten, dass die entwicklungsbedingten Veränderungen der Exposition gegenüber Aliskiren mit der Ontogenese der Transporterreifung in Jejunum, Leber, Niere und Gehirn korreliert.

Die Pharmakokinetik von Aliskiren wurde bei Ratten im Alter von 8 bis 28 Tagen nach intravenöser Gabe von Aliskiren 3 mg/kg untersucht. Die Aliskiren-Clearance erhöhte sich altersabhängig. Die Clearance bei Ratten im Alter von 8 oder 14 Tagen war ähnlich, aber in diesem Alter betrug die Clearance nur etwa 23% der Clearance bei Ratten im Alter von 21 Tagen und 16% der Clearance bei Ratten im Alter von 28 Tagen.

Diese Studien zeigen, dass eine übermäßige Aliskiren-Exposition (> 400-fach höher bei 8 Tage alten Ratten im Vergleich zu erwachsenen Ratten) und eine hohe akute Toxizität bei jungen Ratten durch ein unreifes MDR1 verursacht werden, was darauf hindeutet, dass bei pädiatrischen Patienten mit unreifem MDR1 die Möglichkeit einer Aliskiren-Überexposition besteht (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Amlodipin

Die klinischen und nicht-klinischen Sicherheitsdaten für Amlodipin sind gut bekannt.

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Rasilamlo

Präklinische Studien zur Sicherheit haben gezeigt, dass die Kombination von Aliskiren und Amlodipin von Ratten gut vertragen wurde. Die Befunde aus den 2- und 13-wöchigen oralen Toxizitätsstudien an Ratten stimmten mit den Studien zu Aliskiren und Amlodipin überein, bei denen beide Substanzen einzeln verabreicht wurden. Es traten keine neuen Toxizitäten oder höhere Schweregrade der Toxizitäten auf, die mit einer der beiden Substanzen in Verbindung standen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PCTFE-Alu-Blister:
18 Monate

PA/Alu/PVC-Alu-Blister:
18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Kalenderblister:
Die Packungen enthalten 14, 28, 56 oder 98 Tabletten.
Die Packungen mit 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (Polychlortrifluorethylen (PCTFE)/PVC – Alu-Blister):

Die Packungen enthalten 30 oder 90 Tabletten.

Die Packungen mit 56x1 Tablette sind perforierte Einzeldosenblister.

Die Packungen mit perforierten Einzeldosenblister zu 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette sind Bündelpackungen.

Blisterpackungen (PA/Alu/PVC – Alu-Kalenderblister):

Die Packungen enthalten 14, 28 oder 56 Tabletten.

Die Packungen mit 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten sind Bündelpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
United Kingdom

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 14. April 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT / FALTSCHACHTEL DER EINZELPACKUNG (perforierter Einzeldosenblister)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56x1 Tablette
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/001	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/010	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/002	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/011	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/003	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/004	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/012	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/007	56x1 Tablette (PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/005	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/006	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
Einzeln nicht verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/013	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/008	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/009	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/014	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Mehrfachpackung mit 98 (2x49) Tabletten.
Mehrfachpackung mit 280 (20x14) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/013	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/008	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/009	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/014	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**BLISTER (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)
NUR KALENDERPACKUNGEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE EINZELDOSENBLISTER (PCTFE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/5 mg Tabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT / FALTSCHACHTEL DER EINZELPACKUNG (perforierter Einzeldosenblister)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56x1 Tablette
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/015	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/024	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/016	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/025	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/017	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/018	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/026	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/021	56x1 Tablette (PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/019	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/020	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
Einzeln nicht verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/027	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/022	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/023	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/028	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 150 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Mehrfachpackung mit 98 (2x49) Tabletten.
Mehrfachpackung mit 280 (20x14) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/027	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/022	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/023	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/028	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**BLISTER (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)
NUR KALENDERPACKUNGEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE EINZELDOSENBLISTER (PCTFE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 150 mg/10 mg Tabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT / FALTSCHACHTEL DER EINZELPACKUNG (perforierter Einzeldosenblister)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmdoubletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmdoublette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmdoubletten

14 Doubletten
28 Doubletten
30 Doubletten
56 Doubletten
56x1 Doublette
90 Doubletten
98 Doubletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/029	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/038	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/030	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/039	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/031	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/032	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/040	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/035	56x1 Tablette (PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/033	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/034	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
Einzeln nicht verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/041	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/036	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/037	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/042	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Mehrfachpackung mit 98 (2x49) Tabletten.
Mehrfachpackung mit 280 (20x14) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/041	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/036	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/037	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/042	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**BLISTER (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)
NUR KALENDERPACKUNGEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE EINZELDOSENBLISTER (PCTFE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/5 mg Tabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR PACKUNGSEINHEIT / FALTSCHACHTEL DER EINZELPACKUNG (perforierter Einzeldosenblister)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

14 Tabletten
28 Tabletten
30 Tabletten
56 Tabletten
56x1 Tablette
90 Tabletten
98 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/043	14 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/052	14 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/044	28 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/053	28 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/045	30 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/046	56 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/054	56 Tabletten (PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/049	56x1 Tablette (PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/047	90 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/048	98 Tabletten (PVC/PCTFE-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ZWISCHENPACKUNGEN DER MEHRFACHPACKUNGEN (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49 Tabletten.
Teil einer Mehrfachpackung mit 2 Packungen zu je 49x1 Tablette.
Teil einer Mehrfachpackung mit 20 Packungen zu je 14 Tabletten.
Einzeln nicht verkäuflich.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/055	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/050	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/051	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/056	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER MEHRFACHPACKUNGEN (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Aliskiren (als Aliskirenhemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesylat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten

Mehrfachpackung mit 98 (2x49) Tabletten.
Mehrfachpackung mit 280 (20x14) Tabletten.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/686/055	98 Tabletten (2x49, PA/Alu/PVC-Blister)
EU/1/11/686/050	98 Tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE-Einzeldosenblister)
EU/1/11/686/051	280 Tabletten (20x14, PVC/PCTFE-Blister)
EU/1/11/686/056	280 Tabletten (20x14, PA/Alu/PVC-Blister)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

**BLISTER (PVC/PCTFE ODER PA/Alu/PVC)
NUR KALENDERPACKUNGEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

Montag
Dienstag
Mittwoch
Donnerstag
Freitag
Samstag
Sonntag

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

PERFORIERTE EINZELDOSENBLISTER (PCTFE)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rasilamlo 300 mg/10 mg Tabletten
Aliskiren/Amlodipin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Novartis Europharm Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmtabletten
Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmtabletten
Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmtabletten
Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmtabletten
Aliskiren/Amlodipin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rasilamlo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasilamlo beachten?
3. Wie ist Rasilamlo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rasilamlo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rasilamlo und wofür wird es angewendet?

Was Rasilamlo ist

Rasilamlo enthält die zwei Wirkstoffe Aliskiren und Amlodipin. Beide Substanzen helfen dabei, einen hohen Blutdruck (Hypertonie) zu kontrollieren.

Aliskiren ist ein Renin-Hemmer. Es verringert die vom Körper produzierte Menge von Angiotensin II. Angiotensin II bewirkt eine Verengung der Blutgefäße, wodurch der Blutdruck steigt. Eine Verringerung der Menge an Angiotensin II bewirkt, dass sich die Blutgefäße entspannen. Dies führt zu einer Senkung des Blutdrucks.

Amlodipin gehört zu einer Gruppe von Substanzen, die Kalziumkanal-Blocker genannt werden und die helfen, einen hohen Blutdruck zu kontrollieren. Amlodipin bewirkt, dass sich die Blutgefäße erweitern und entspannen. Dadurch wird der Blutdruck gesenkt.

Ein hoher Blutdruck steigert die Arbeitsbelastung von Herz und Arterien. Wenn dieser Zustand lange anhält, können dadurch die Blutgefäße von Gehirn, Herz und Nieren geschädigt werden, was zu Schlaganfall, Herzversagen, Herzinfarkt oder Nierenversagen führen kann. Wenn der Blutdruck auf einen normalen Wert gesenkt wird, verringert sich das Risiko für die Entwicklung solcher Erkrankungen.

Wofür Rasilamlo angewendet wird

Rasilamlo wird angewendet, um einen hohen Blutdruck bei Erwachsenen zu behandeln, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Rasilamlo beachten?

Rasilamlo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Aliskiren oder Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels oder gegen ein anderes Arzneimittel vom Dihydropyridin-Typ (bekannt als Kalziumkanal-Blocker) sind.
- wenn bei Ihnen die folgenden Formen eines Angioödems (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) aufgetreten sind:
 - Angioödeme bei der Einnahme von Aliskiren
 - Angeborene Angioödeme
 - Angioödeme unbekannter Ursache
- wenn Sie zwischen dem dritten und neunten Monat schwanger sind.
- wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:
 - Ciclosporin (ein Arzneimittel, das bei Transplantationen zur Verhinderung einer Organabstoßung oder zur Behandlung anderer Erkrankungen, wie z. B. rheumatoider Arthritis oder atopischer Dermatitis, verwendet wird)
 - Itraconazol (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Pilzinfektionen verwendet wird)
 - Chinidin (ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen)
- wenn Sie Diabetes oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben und mit einem Wirkstoff aus einer der folgenden Arzneimittelgruppen behandelt werden, die bei der Behandlung von hohem Blutdruck eingesetzt werden:
 - einem ACE-Hemmer wie Enalapril, Lisinopril, Ramipril oder
 - einem Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wie Valsartan, Telmisartan, Irbesartan.
- wenn der Patient jünger als 2 Jahre ist.
- wenn Sie einen sehr niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie unter Schock, einschließlich einem kardiogenen Schock, stehen.
- wenn Ihre Herzklappe zur Schlagader verengt ist (Aortenstenose).
- wenn Sie an einer Funktionsstörung Ihres Herzens nach einem akutem Herzinfarkt leiden.

Wenn irgendeiner dieser Punkte auf Sie zutrifft, dürfen Sie Rasilamlo nicht einnehmen. Informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Rasilamlo einnehmen:

- wenn Sie an Erbrechen oder Durchfall leiden oder wenn Sie Diuretika einnehmen (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen).
- wenn Sie schon mal ein Angioödem (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge) bekommen haben. Wenn dies geschieht, beenden Sie die Einnahme von Rasilamlo und kontaktieren Sie Ihren Arzt.
- wenn Sie einen Wirkstoff aus einer der folgenden Arzneimittelgruppen zur Behandlung von hohem Blutdruck einnehmen:
 - einen ACE-Hemmer wie Enalapril, Lisinopril, Ramipril oder
 - einen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker wie Valsartan, Telmisartan, Irbesartan.
- wenn Sie Diabetes (hohen Blutzucker) haben.
- wenn Sie unter Herzproblemen leiden.
- wenn Sie eine salzarme Diät einhalten.
- wenn die Urinmenge über 24 Stunden oder länger deutlich abgenommen hat und/oder wenn Sie schwere Nierenprobleme (die z. B. eine Dialyse erfordern) oder eine Verengung oder einen Verschluss der Arterien, die Ihre Nieren mit Blut versorgen, haben.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt sorgfältig abwägen, ob Rasilamlo für Sie geeignet ist, und Sie möglicherweise sorgfältig überwachen.
- wenn Sie an Leberproblemen leiden (Beeinträchtigung der Leberfunktion).

- wenn Sie an einer Nierenarterienstenose leiden (Verengung der Blutgefäße, die zu einer oder beide Nieren führen).
- wenn Sie an einer schwerwiegenden Herzleistungsschwäche leiden (eine Art der Herzerkrankung, bei der das Herz nicht genug Blut durch den Körper pumpen kann).

Ihr Arzt wird gegebenenfalls Ihre Nierenfunktion, Ihren Blutdruck und die Elektrolytwerte (z. B. Kalium) in Ihrem Blut in regelmäßigen Abständen überprüfen.

Siehe auch Abschnitt „Rasilamlo darf nicht eingenommen werden“.

Kinder und Jugendliche

Rasilamlo ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt.

Rasilamlo darf nicht bei Kindern ab Geburt bis unter 2 Jahren angewendet werden. Es sollte nicht bei Kindern zwischen 2 und unter 6 Jahren angewendet werden und die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Ältere Personen

Bei der Mehrzahl der Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, zeigt die Dosierung von 300 mg Aliskiren keinen zusätzlichen Nutzen für die Blutdrucksenkung im Vergleich zur Dosierung von 150 mg.

Einnahme von Rasilamlo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- wenn Sie einen Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker oder einen ACE-Hemmer einnehmen (siehe auch Abschnitte „Rasilamlo darf nicht eingenommen werden“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Arzneimittel, die zur Senkung des Blutdrucks angewendet werden, Diuretika (Arzneimittel, die die Menge des von Ihnen produzierten Urins erhöhen), besonders kaliumsparende Arzneimittel, Kalium-Ergänzungsmittel, kaliumhaltige Salzersatzmittel oder Heparin
- Ketoconazol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Verapamil, ein Arzneimittel zur Blutdrucksenkung, zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen oder der Angina pectoris
- Clarithromycin, Telithromycin und Erythromycin, also Antibiotika, die zur Behandlung von Infektionen verwendet werden
- Amiodaron, ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet wird
- Atorvastatin, ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines hohen Cholesterinspiegels verwendet wird
- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden
- Arzneimittel zur Behandlung der Epilepsie (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Fosphenytoin und Primidon)
- Rifampicin, ein Arzneimittel, das zur Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen verwendet wird
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), ein pflanzliches Arzneimittel zur Stimmungsaufhellung
- Bestimmte Arten von Schmerzmitteln, so genannte nicht-steroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSAIDs) (vorwiegend bei Patienten über 65 Jahre verwendet)
- Diltiazem, ein Arzneimittel zur Behandlung von Herzerkrankungen
- Ritonavir, ein Arzneimittel zur Behandlung von Virusinfektionen

Möglicherweise wird Ihr Arzt Ihre Dosierung ändern und/oder weitere Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Furosemid oder Torasemid, Arzneimittel, die zu den als Diuretika bekannten Medikamenten gehören und verwendet werden, um die von Ihnen ausgeschiedene Menge an Urin zu erhöhen und die ebenfalls zur Behandlung einer bestimmten Herzerkrankung (Herzinsuffizienz) oder von Ödemen (Schwellungen) verwendet werden
- Einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen wie z. B. Ketoconazol

Einnahme von Rasilamlo zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten es vermeiden dieses Arzneimittel zusammen mit Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), einzunehmen.

Schwangerschaft

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder stillen (siehe Abschnitt „Rasilamlo darf nicht eingenommen werden“). Wenn sie während der Einnahme dieses Arzneimittels schwanger werden, beenden Sie sofort die Einnahme und sprechen mit Ihrem Arzt. Wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. In der Regel wird Ihr Arzt Ihnen empfehlen, Rasilamlo vor einer Schwangerschaft abzusetzen, und er wird Ihnen ein anderes Arzneimittel empfehlen. Die Anwendung von Rasilamlo in der frühen Schwangerschaft wird nicht empfohlen und Rasilamlo darf nicht mehr eingenommen werden, wenn Sie seit mehr als drei Monaten schwanger sind, da die Einnahme von Rasilamlo in diesem Stadium zu schweren Schädigungen Ihres ungeborenen Kindes führen kann.

Stillzeit

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen wollen. Rasilamlo wird nicht zur Anwendung bei stillenden Müttern empfohlen; Ihr Arzt kann eine andere Behandlung für Sie wählen, wenn Sie stillen wollen, vor allem wenn Sie ein Neugeborenes haben oder Ihr Baby zu früh auf die Welt gekommen ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amlodipin, einer der Wirkstoffe in Rasilamlo, kann bei Ihnen Schwindel und Müdigkeit auslösen. Fahren Sie nicht und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Ihnen schwindlig ist oder Sie müde sind.

3. Wie ist Rasilamlo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein und erhöhen Sie nicht die empfohlene Dosis. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die übliche Dosis von Rasilamlo ist eine Tablette einmal täglich.

Die Wirkung auf den Blutdruck zeigt sich innerhalb von 1 Woche und die maximale Wirkung wird nach etwa 4 Wochen erreicht. Wenn Ihr Blutdruck nach 4 bis 6 Wochen nicht ausreichend kontrolliert ist, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung anpassen.

Art der Anwendung

Schlucken Sie die Tabletten im Ganzen mit etwas Wasser. Sie sollten dieses Arzneimittel einmal täglich mit einer leichten Mahlzeit und vorzugsweise jeden Tag zur selben Zeit einnehmen. Sie sollten es vermeiden, dieses Arzneimittel zusammen mit Fruchtsäften und/oder Getränken, die Pflanzenextrakte enthalten (einschließlich Kräutertees), einzunehmen. Während Ihrer Behandlung wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosierung anpassen, je nachdem, wie Ihr Blutdruck auf die Behandlung anspricht.

Wenn Sie eine größere Menge von Rasilamlo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie aus Versehen zu viele Rasilamlo-Tabletten eingenommen haben, suchen Sie sofort einen Arzt auf. Sie benötigen vielleicht ärztliche Hilfe.

Wenn Sie die Einnahme von Rasilamlo vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels vergessen haben, holen Sie dies nach, sobald Sie sich daran erinnern und nehmen Sie danach die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Wenn Sie sich erst am nächsten Tag an die vergessene Einnahme erinnern, nehmen Sie einfach die nächste Tablette zur gewohnten Zeit ein. **Nehmen Sie nicht** die doppelte Menge (zwei Tabletten auf einmal) ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittel nicht, auch wenn Sie sich wohl fühlen, außer Ihr Arzt sagt Ihnen, dass Sie die Einnahme beenden sollen.

Personen mit hohem Blutdruck bemerken oft keine Anzeichen dieses Problems. Viele können sich völlig gesund fühlen. Es ist sehr wichtig, dass Sie dieses Arzneimittel immer genau nach den Anweisungen Ihres Arztes einnehmen, um die besten Ergebnisse zu erzielen und das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern. Halten Sie Ihre Arzttermine ein, auch wenn Sie sich wohl fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Zu Beginn der Behandlung mit Rasilamlo können in Verbindung mit einem niedrigen Blutdruck Ohnmachtsanfälle und/oder Benommenheit auftreten. Wenn dies bei Ihnen auftritt, informieren Sie **sofort** Ihren Arzt.

Wie bei jeder Kombination der beiden Wirkstoffe können im Zusammenhang mit den Einzelbestandteilen auftretende Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden. Die für einen oder beide der zwei Wirkstoffe von Rasilamlo (Aliskiren und Amlodipin) berichteten unerwünschten Wirkungen, die im nachfolgenden aufgeführt sind, können auch unter Rasilamlo auftreten.

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein:

Bei einigen Patienten sind diese schwerwiegenden Nebenwirkungen aufgetreten. **Wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie sofort Ihren Arzt:**

- Schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber) (*gelegentlich: bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein*).
- Schwere allergische Reaktionen mit Anzeichen wie Hautausschlag, Juckreiz, Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwindel (*selten: bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein*).
- Übelkeit, Appetitlosigkeit, dunkel gefärbter Urin oder Gelbfärbung der Haut und Augen (möglicherweise Anzeichen einer Lebererkrankung) (*Häufigkeit nicht bekannt*).

Als weitere Nebenwirkungen können u. a. auftreten:

Häufig (bis zu 1 von 10 Personen können betroffen sein):

- niedriger Blutdruck
- Schwellungen, einschließlich Schwellung der Hände, Knöchel oder Füße (peripheres Ödem)
- Durchfall
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- hoher Kaliumwert im Blut
- Schwindel
- Schläfrigkeit
- Kopfschmerzen
- Hitzewallungen
- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Müdigkeit
- Herzklopfen (Palpitationen)

Gelegentlich (bis zu 1 von 100 Personen können betroffen sein):

- Hautausschlag (dies kann auch ein Anzeichen von allergischen Reaktionen oder Angioödemem sein – siehe nachfolgend unter „selten“)
- Nierenprobleme einschließlich akutes Nierenversagen (stark verringerte Urinmenge)
- schwere Hautreaktionen (toxisch epidermale Nekrolyse und/oder Reaktionen der Mundschleimhaut – Hautrötung, Bläschenbildung an Lippen, Augen oder Mund, Abschälen der Haut, Fieber)
- Husten
- Juckreiz
- Hautausschlag (einschließlich juckender Hautausschlag und Urtikaria)
- erhöhte Leberenzymwerte
- Schlaflosigkeit
- Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände)
- Depression
- Zittern
- Geschmacksstörungen
- plötzlicher, vorübergehender Verlust des Bewusstseins
- verringerte Empfindlichkeit der Haut
- Kribbeln oder Gefühllosigkeit
- Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
- Ohrenklingeln
- Kurzatmigkeit
- laufende Nase
- Erbrechen
- Magenbeschwerden nach den Mahlzeiten
- veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)
- Mundtrockenheit
- Haarausfall
- purpurrote Hautflecken
- Hautverfärbung
- übermäßiges Schwitzen
- Hautausschlag am ganzen Körper
- Muskelschmerzen
- Muskelkrämpfe
- Rückenschmerzen
- Störungen beim Wasserlassen

- nächtlicher Harndrang
- häufiger Harndrang
- Impotenz
- Vergrößerung der Brust bei Männern
- Schmerzen im Brustkorb
- Schwäche
- Schmerzen
- Unwohlsein
- Gewichtszunahme
- Gewichtsabnahme.

Selten (bis zu 1 von 1.000 Personen können betroffen sein):

- schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) und Angioödeme (Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken, Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht oder Anschwellen des Gesichts, der Hände und Füße, Augen, Lippen und/oder Zunge, Schwindel)
- erhöhter Kreatininwert im Blut
- Hautrötung (Erythem)
- Verwirrtheit

Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 Personen können betroffen sein):

- Abnahme der Anzahl der weißen Blutkörperchen und Blutplättchen
- hoher Blutzucker
- erhöhte Muskelsteifigkeit und Unfähigkeit, sich zu strecken
- Taubheitsgefühl oder Kribbeln mit Brennen in den Fingern und Zehen
- Herzanfall
- unregelmäßiger Herzschlag
- Entzündung der Blutgefäße
- starke Schmerzen im Oberbauch
- Entzündung der Magenschleimhaut
- blutendes, empfindliches oder geschwollenes Zahnfleisch
- Leberentzündung
- abnorme Leberfunktionstests
- Hautreaktionen mit Hautrötung und Abschälen der Haut, Blasenbildung an Lippen, Augen oder Mund
- trockene Haut, Hautausschlag, Hautausschlag mit Juckreiz
- Ausschlag mit Abschuppen oder Abschälen der Haut
- Hautausschlag, Rötung der Haut, Bläschen an Lippen, Augen oder Mund, Abschuppen der Haut, Fieber
- Schwellungen besonders des Gesichts und des Rachens
- erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonneneinstrahlung

Nicht bekannt (Häufigkeit kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden):

- Benommenheitsgefühl mit Drehgefühl
- niedrige Konzentration von Natrium im Blut

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt. Möglicherweise müssen Sie die Einnahme von Rasilamlo beenden.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rasilamlo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Blister nach Verwendbar bis/EXP angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rasilamlo enthält

Jede Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmpille enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Besylat). Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum, Eisenoxid gelb (E172) und Eisenoxid rot (E172).

Jede Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmpille enthält 150 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Besylat). Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum und Eisenoxid gelb (E172).

Jede Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmpille enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 5 mg Amlodipin (als Besylat). Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol, Talkum und Eisenoxid gelb (E172).

Jede Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmpille enthält 300 mg Aliskiren (als Hemifumarat) und 10 mg Amlodipin (als Besylat). Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol, Talkum und Eisenoxid gelb (E172).

Wie Rasilamlo aussieht und Inhalt der Packung

Rasilamlo 150 mg/5 mg Filmpillen sind hellgelbe, konvexe, ovale Filmpillen mit der Prägung „T2“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilamlo 150 mg/10 mg Filmpillen sind gelbe, konvexe, ovale Filmpillen mit der Prägung „T7“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilamlo 300 mg/5 mg Filmpillen sind dunkelgelbe, konvexe, ovale Filmpillen mit der Prägung „T11“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilamlo 300 mg/10 mg Filmpillen sind braungelbe, konvexe, ovale Filmpillen mit der Prägung „T12“ auf der einen und „NVR“ auf der anderen Seite.

Rasilamlo ist in Packungen mit 14, 28, 56 oder 98 Tabletten (in Kalenderblister), 30 oder 90 Tabletten (in normalen Blistern) und 56x1 Tablette (als perforierte Einzeldosenblister) erhältlich.

Es ist ebenfalls in Bündelpackungen mit 98 (2x49) und 280 (20x14) Tabletten in Kalenderblister und 98x1 (2 Packungen zu 49x1) Tablette als perforierte Einzeldosenblister erhältlich.

Möglicherweise sind nicht alle Packungsgrößen oder Stärken in Ihrem Land erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Vereinigtes Königreich

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DIE
EMPFEHLUNG ZUR ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Aliskiren / Aliskiren, Amlodipin / Aliskiren, Hydrochlorothiazid zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Während des Berichtszeitraums führten einige schwerwiegende und nicht-schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) zu "Hyponatriämie" aus Post-Marketing-Datenquellen zu Bedenken, die in der Einreichung eines kumulierten Reviews durch den Zulassungsinhaber (MAH) resultieren. Der kumulative Review erfasste 187 Fälle, von denen 57 ausreichend dokumentiert waren; in 8 dieser Fälle konnte ein ursächlicher Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden. Für 3 weitere Fälle, in denen eine schwere Hyponatriämie mit neurologischen Symptomen wie Hirnödemen oder starker Verwirrung und cerebralen Ödemen assoziiert war, konnte ein Kausalzusammenhang auch nicht ausgeschlossen werden.

Der Zulassungsinhaber reichte eine Analyse mit 1407 Fällen von „Dyspnoe“ ein; in 13 davon gab es einen positiven Dechallenge und in drei Fällen einen positiven Rechallenge. Der PRAC stufte diese Fälle von Dechallenge und Rechallenge als wichtige Information hinsichtlich eines Kausalzusammenhangs ein, die zur Bestätigung des Safety-Signals beiträgt.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu Aliskiren / Aliskiren, Amlodipin / Aliskiren, Hydrochlorothiazid stufte der PRAC daher Änderungen in der Produktinformation als gerechtfertigt ein. Der CHMP stimmt der wissenschaftlichen Bewertung des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung zur Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Aliskiren / Aliskiren, Amlodipin / Aliskiren, Hydrochlorothiazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff/die Wirkstoffe Aliskiren / Aliskiren, Amlodipin / Aliskiren, Hydrochlorothiazid enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.