

VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem besylat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósugul, kúpt, sporöskjulaga tafla með sniðbrún, með „T2“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rasilamlo er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasilamlo er ein tafla á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst innan 1 viku og nær því sem næst hámarki innan um það bil 4 vikna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 4 til 6 vikna meðferð má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

Rasilamlo má nota ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þó ekki með ACE (angiotensin converting enzyme) hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Skammtar handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér

Rasilamlo 150 mg/5 mg má nota handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni 150 mg eða amlodipini 5 mg einu sér.

Sjúklinga sem fá aukaverkanir sem koma í veg fyrir að hækka megi skammta annars hvors af virku efnunum einu sér, má færa yfir á Rasilamlo sem inniheldur lægri skammt af því virka efni til að fá sambærilega lækkun á blóðþrýstingi.

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi og í samræmi við framangreinda skammta, má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (GFR 89-60 ml/mín./1,73 m² og 59-30 ml/mín./1,73 m², tilgreint í sömu röð, sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrastarfsemi

Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipín hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi. Lyfjahlöf amlodipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi; því skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er notað handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Takmörkuð reynsla er af notkun Rasilamlo, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasilamlo hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og það á ekki að nota hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára af öryggisástæðum vegna möguleika á of mikilli útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Rasilamlo á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Forðast skal samhliða inntöku með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum dihydropyridínafleiðum.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota Rasilamlo samhliða ACE-hemili eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.
- Börn frá fæðingu fram að 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasilamlo (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepi eða heillaslagi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá blóðþrýstingslækkun, yfirlíði, heilablóðfalli, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum, sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiótensín II viðtakablokka er þess vegna ekki ráðlögð. Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna aliskirens hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Rasilamlo hefst:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðréttu skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasilamlo hefst, eða hefja meðferð undir nánu eftirliti læknis. Tíðni lágþrýstings var lág (0,2%) hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasilamlo í skammtíma samanburðarrannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur aliskiren ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mól/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mól/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá körlum og/eða áætlaður GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Aukning kalíums í sermi hefur sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-alldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Gæta skal varúðar við notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnaslagæðarþrenslí

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrenslí öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrenslí. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-alldósterónkerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþrenslí eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðafnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-alldósterónkerfið kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-alldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angíótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðafnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasilamlo og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa lækinn um öll einkenni sem benda til ofæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þrota í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

Börn

Aliskiren er hvarfefni *P-glykópróteins* (P-gp) og hugsanlegt er að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað P-gp flutningskerfi fyrir lyf. Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfið verður þroskað (sjá kafla 5.2 og 5.3). Því má ekki nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og ekki á að nota það hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr lyfjahvarfarannsókn á meðferð með aliskireni hjá 39 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 ára fram að 18 ára (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Rasilamlo

Engar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Rasilamlo. Því eru í þessum kafla upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvort virka efnið fyrir sig.

Samhliða notkun aliskirens og amlodipins veldur ekki mikilvægum breytingum á lyfjahvarfafræðilegri útsetningu við jafnvægi (AUC) og hámarksþétti (C_{max}) hvorugs virka efnisins hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

- Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)

- Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti

Neysla ávaxtasafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun greipaldinsafa með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Samhliða notkun appelsínusafa með aliskireni 150 mg olli 62% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun eplasafa með aliskireni 150 mg olli 63% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar innihaldsefna ávaxtasafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta ávaxtasafa með Rasilamlo. Áhrif drykkja sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) á frásog aliskirens hafa ekki verið rannsökuð. Hins vegar er algengt að efni sem hugsanlega geta hamlað upptöku aliskirens, sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir, séu til staðar í ávöxtum, grænmeti og mörgum öðrum plöntuafurðum. Því skal ekki neyta drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate, samhliða Rasilamlo.

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með aliskireni, angiotensín II viðtakablokkum eða ACE-hemlum

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, heilablóðfalli, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- P-gp milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Rifampicin, sem er hvati P-gp minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þétti milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

- *Í meðallagi öflugir P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

- *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnað af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

- *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

- *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnauðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til viðbótaráhrifa (additive effect) vegna mismunandi matartegunda og/eða drykkja. Hins vegar hefur hugsanleg minnkun á aðgengi aliskirens vegna þessara viðbótaráhrifa ekki verið rannsökuð og er því ekki hægt að útiloka hana. Forðast skal samhliða notkun aliskirens og ávaxtasafa eða drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate.

Engar milliverkanir

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hýdróklórtíazið. Engar milliverkanir hafa komið fram.
- Notkun aliskirens samhliða metformini ($\downarrow 28\%$), amlodipini ($\uparrow 29\%$) eða cimetidini ($\uparrow 19\%$) orsakaði 20% til 30% breytingu á $C_{\max}$ eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.
- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins og verapamils.

- *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cýtókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

- *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

- *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við ávaxtasafa).

Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltíazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmabéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.

- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klínískum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasilamlo skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhættu á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasilamlo hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eiturvekanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstrið.

Rasilamlo ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasilamlo á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasilamlo eins fljótt og hægt er.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Þar sem ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað aliskirens og amlodipin í mjólk hjá mönnum eða dýrum, er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Notkun Rasilamlo er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Rasilamlo.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasilamlo.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipins á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasilamlo.

Amlodipin getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipin finna fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær upplýsingar um öryggi Rasilamlo sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasilamlo og þekktum upplýsingum um öryggi hvors virka efnisins, aliskirens og amlodipins, fyrir sig. Upplýsingar um öryggi Rasilamlo hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir Rasilamlo eru lágþrýstingur og bjúgur á útlimum. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Rasilamlo fyrir sig (aliskiren og amlodipin) og eru tilgreindar í töflunni yfir aukaverkanir gætu einnig komið fram við meðferð með Rasilamlo.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo eða við meðferð með öðru eða báðum virku innihaldsefnum einum sér, eru tilgreindar í töflunni hér fyrir neðan. Fyrir aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með fleiri en einu af virku efnum í samsetta lyfinu er hæsta tíðnin tilgreind í töflunni hér fyrir neðan.

Blóð og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnaefæð ^{am} , blóðflagnafæð ^{am}
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð ^a , ofnæmisviðbrögð ^a
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð ^{am}

Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun ^{am}
Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar	Svefnleysi ^{am} , skapsveiflur (þar með talið kvíði) ^{am} , þunglyndi ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ringlun ^{am}
Taugakerfi	
Algengar	Svefntruflanir ^{am} , höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar) ^{am}
Sjaldgæfar	Skjálfti ^{am} , breytingar á bragðskyni ^{am} , yfirlið ^{am} , skert húðskyn ^{am} , náladofi ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling ^{am} , úttaugakvilli ^{am}
Augu	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni) ^{am}
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Svimi ^a
Hjarta	
Algengar	Sundl ^{a,am} , hjartsláttarónot ^{a,am} , bjúgur á útlimum ^{c,a,am*}
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep ^{am} , hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif) ^{am}
Æðar	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi ^{am} , lágþrýstingur ^{c,a,am}
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga ^{am}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Mæði ^{a, am} , nefbólga ^{am} , hósti ^{a,am}
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur ^a , kviðverkir ^{am} , ógleði ^{a,am}
Sjaldgæfar	Uppköst ^{a,am} , meltingartruflun ^{am} , breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða) ^{am} , munnþurrkur ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga ^{am} , magabólga ^{am} , ofvöxtur tannholds ^{am}
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga ^{a,am} , gula ^{a,am} , aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu) ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Lifransjúkdómur ^{a,**} , lifrabíln ^{a,***}
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni ^a , eitrunardreplos húðþekju ^a , áhrif á slímhúð í munni ^a , útbrot ^{a,am} , kláði ^{a,am} , ofsakláði ^{a,am} , hárlos ^{am} , purpuri ^{am} , upplitun húðar ^{am} , ofsviti ^{am} , útpot (exanthema) ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur ^a , húðroði ^a
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaroðapot ^{am} , skinnflagningsbólga ^{am} , Stevens-Johnson heilkenni ^{am} , ofnæmisbjúgur ^{am} , ljósnæmi ^{am}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Liðverkir ^{a,am} , þroti á ökklum ^{am}
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir ^{am} , vöðvakrampar ^{am} , bakverkur ^{am}
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun ^a , skert nýrnastarfsemi ^a , truflun á þvaglátum ^{am} , næturþvaglát ^{am} , tíðari þvaglát ^{am}

Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	Getuleysi ^{am} , brjóstastækkun hjá körlum ^{am}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Preyta ^{am}
Sjaldgæfar	Brjóstverkur ^{am} , þröttleysi ^{am} , verkur ^{am} , lasleiki ^{am}
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Blóðkalíumhækkun ^a
Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma ^a , þyngdaraukning ^{am} , þyngdartap ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíni ^a , lækkun á hematókrít ^a , aukið magn kreatíníns í blóði ^a
Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun

^c Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo;

^a Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með aliskireni einu sér;

^{am} Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með amlodipini einu sér;

* Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Sú aukaverkun Rasilamlo sem oftast var greint frá í klínískum rannsóknum var bjúgur á útlimum, og kom fram sjaldnar eða jafnoft og eftir samsvarandi skammta amlodipins en oftast en við notkun aliskirens;

** Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

*** Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasilamlo, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Lýsing á völdum aukaverkunar:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þrota í andliti, á vörum, hálsi og/eða í tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs sem í sumum tilvikum tengdust notkun annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þrota í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknamiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsmínkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokk á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

Amlodipín

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmtn Rasilamlo. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnar Rasilamlo myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens og amlodipíns.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmtn amlodipíns geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipíni.

Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasilamlo, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnar amlodipins krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagmagni.

Gagnlegt getur verið að nota æðapregjandi lyf til að ná aftur upp æðapani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar frábendingar fyrir notkun þess. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipins 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipins.

Vegna þess að amlodipin er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar, ATC-flokkur: C09XA53

Rasilamlo sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun, til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og amlodipin tilheyrir flokki kalsíumgangaloka.

Rasilamlo

Notkun samsettrar meðferðar með aliskireni og amlodipini er tilkomin vegna verkunar þessara tveggja lyfja á mismunandi en samleggjandi kerfi sem stjórna blóðþrýstingi. Kalsíumgangalokar koma í veg fyrir flæði kalsíums í sléttar vöðvafrumur í æðaveggjum og koma þannig í veg fyrir samdrátt sléttra vöðvafruma og æðasamdrátt. Renínhemlar bæla ensímvirgni reníns og hindra þar með myndun angiótensíns II, sem er áhrifamesta sameindin í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Angiótensín II veldur æðasamdrætti og endurupptöku natríums og vatns. Þannig hefur amlodipin bein hamlandi áhrif á æðasamdrátt og dregur úr viðnámi æða, á meðan aliskiren hamlar einnig æðasamdrætti með því að stjórna myndun angiótensíns II auk þess að færa jafnvægi vatns og natríums nær því magni sem nauðsynlegt er til að blóðþrýstingur sé eðlilegur. Samsett verkun aliskirens og amlodipins á þessa tvo aðal þætti sem stjórna blóðþrýstingi (æðasamdrátt og blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir tilstilli renín-angiótensín-aldósterónkerfisins) hefur meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en einlyfjameðferð.

Rasilamlo var rannsakað í fjölda rannsókna með samanburði við virkt lyf og lyfleysu og í langtíma rannsóknum sem í tóku þátt 5.570 sjúklingar með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting (lagbilsþrýsting á bilinu 90 mmHg til 109 mmHg).

Notkun Rasilamlo einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á með meðferð með hvoru virka efniinu fyrir sig, veitti skammtaháða, klínískt marktæka lækun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi.

Rasilamlo olli meiri lækkun á blóðþrýstingi eftir einnar viku meðferð en meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig þegar það var notað handa sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi blóðþrýstingslækkun með annaðhvort aliskireni eða amlodipini og því sem næst hámarksáhrif komu fram eftir fjögurra vikna meðferð.

Í rannsókn hjá 820 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 300 mg af aliskireni, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 18,0/13,1 mmHg, sem var tölfræðilega marktækt meiri lækkun en af meðferð með aliskireni 300 mg einu sér. Samsetningin í skammtinum 300 mg/5 mg leiddi einnig til tölfræðilega marktækt meiri blóðþrýstingslækkunar en meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Hjá undirhópi 584 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 7,9/4,8 mmHg fyrir 300/5 mg styrkleikann og 11,7/7,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við aliskiren 300 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 847 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 10 mg af amlodipini, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, tilgreint í sömu röð, sem var tölfræðilega meiri lækkun en af meðferð með amlodipini 10 mg einu sér. Hjá undirhópi 549 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 4,0/2,2 mmHg fyrir 150/10 mg styrkleikann og 7,6/4,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við amlodipin 10 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 545 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 5 mg af amlodipini, leiddi samsetningin aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg til meiri lækkunar á blóðþrýstingi en hjá þeim sjúklingum sem voru áfram á amlodipini 5 mg.

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölþátta rannsókn með samanburði við lyfleysu og í samhliða hópum, sem stóð yfir í 8 vikur, hjá 1.688 slembiröðuðum sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting olli meðferð með Rasilamlo, í skömmtum frá 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg, skammtaháðri, klínískt mikilvægri meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/14,0 mmHg til 23,9/16,5 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 15,4/10,2 mmHg fyrir aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg fyrir amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg fyrir lyfleysu hjá sjúklingum með meðalblóðþrýsting í upphafi 157,3/99,7 mmHg. Þetta var tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu og aliskiren fyrir allar skammtastærðir. Blóðþrýstingslækkunin vegna samsetningarinnar hélst allar þær 24 klukkustundir sem liðu milli skammta. Hjá undirhópi 1.069 sjúklinga olli Rasilamlo meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/13,6 mmHg til 24,2/17,3 mmHg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi um ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Öryggi Rasilamlo hefur verið metið í rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár.

Áhrif Rasilamlo á dánartíðni af öllum orsökum og af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og á fjölda tilvika hjarta- og æðasjúkdóma og á skemmdir á marklíffærum eru ekki þekkt enn sem komið er.

Meira en 2.800 sjúklingar hafa fengið meðferð með Rasilamlo í klínískum rannsóknum sem lokið er, þar með talið 372 sjúklingar sem fengu meðferð í eitt ár eða lengur. Heildartíðni aukaverkana (adverse experience) af meðferð með Rasilamlo í allt að 300 mg/10 mg skömmtum var svipuð og af meðferð með hvoru virka efniinu fyrir sig. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Engar nýjar aukaverkanir komu sérstaklega fram við meðferð með Rasilamlo til viðbótar við þær sem vitað er að tengjast virku innihaldsefnunum hverju fyrir sig. Í tvíblindri, slembiraðari rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 1.688 sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting, hættu 1,7% sjúklinga, sem fengu Rasilamlo, meðferðinni vegna klínískra aukaverkana samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiotensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.a.m. ACE hemla og angiotensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíaziði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtíaziði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Polanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftar var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum ($30\% \geq 75$ ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir höldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan ($0,1\%$) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur ($<1\%$) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinna hjartaáfalla, heilaslags og skyndidauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumlækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $GFR < 60$ ml/mín/1,73 m²) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Endanlegu niðurstöðurnar úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,097, lyfleysu í hag ($95,4\%$ öryggismörk: 0,987; 1,218; tvíhliða $p=0,0787$). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu ($38,2\%$ samanborið við $30,3\%$). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi ($14,5\%$ samanborið við $12,4\%$), blóðkalíumhækkunar ($39,1\%$ samanborið við $29,0\%$), lágþrýstings-tengdra tilvika ($19,9\%$ samanborið við $16,3\%$) og heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur ($3,4\%$ samanborið við $2,7\%$). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lagt var mat á aliskiren 150 mg (aukið í 300 mg ef höldist) sem bætt var við hefðbundna meðferð, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.639 sjúklingum með skert útfallsbrot (ejection fraction) sem lagðir voru inn á sjúkrahús vegna bráðrar hjartabilunar (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) sem voru blóðaflfræðilega stöðugir við grunnlínu. Aðalendapunktur var andlát vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða endurinnlagn á sjúkrahús vegna hjartabilunar innan 6 mánaða. Aðrir endapunktar voru metnir innan 12 mánaða.

Rannsóknin sýndi engan ávinning af aliskireni þegar það var gefið til viðbótar við hefðbundna meðferð við bráðri hjartabilun og aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að áhrif aliskirens séu ómarktæk með áhættuhlutfalli upp á 0,92 (95% öryggisbil: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren samanborið við lyfleysu). Greint var frá mismunandi áhrifum af meðferð með aliskireni á heildardánartíðni innan 12 mánaða háð stigi sykursýkinnar. Hjá undirhóp sjúklinga með sykursýki var áhættuhlutfallið 1,64 lyfleysu í hag (95% öryggisbil: 1,15-2,33), á meðan áhættuhlutfallið hjá undirhóp sjúklinga sem ekki voru með sykursýki var 0,69 aliskireni í hag (95% öryggisbil: 0,50-0,94); p -gildi fyrir milliverkun = 0,0003. Aukin tíðni blóðkalíumhækkunar (20,9% samanborið við 17,5%), skerðingar á nýrnastarfsemi/nýrnabilunar (16,6% samanborið við 12,1%) og lághrýstings (17,1% samanborið við 12,6%) kom fram hjá hópnum sem fékk aliskiren samanborið við lyfleysu og tíðnin var hærri hjá sjúklingum með sykursýki.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun

Raflífeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafrítnun.

Amlodipín

Virka innihaldsefnið amlodipín í Rasilamlo kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipíns verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipín bindist bæði við bindiset dihydropyridíns og bindiset sem ekki binda dihydropyridín.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipín æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmaþéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmaþéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipíns til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauglasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipíni, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á dP/dt eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipín ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipín hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipín ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangalokar) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heilaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kólesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), ofvöxt í vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Á meðal aukaendapunkta var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærri hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52] $p<0,001$). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02] $p=0,20$.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasilamlo hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir C_{max} um 76% og AUC_{0-tau} um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Flutningskerfi

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti á óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Börn

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn á MDR1 vef úr mönnum benti til aldurs og vefjaháðs mynsturs á þroska MDR1 (P-gp) flutningskerfisins. Mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga á tjáningarmagni mRNA (allt að 600 falt). Tjáning MDR1 mRNA í lifur var tölfræðilega marktækt minni í sýnum úr fósturum, nýburum og ungbörnum fram að 23 mánaða aldri.

Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfin eru orðin þroskuð. Það er hugsanlegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað MDR1 (P-gp) kerfi (sjá kaflann „Flutningskerfi“ hér fyrir framan og kafla 4.2, 4.4 og 5.3).

Amlodipin

Frásög

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteínum.

Umbrot og brotthvarf

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

Línulegt samband

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Eftir inntöku Rasilamlo næst miðgildi hámarksplasmaþéttni innan 3 klukkustunda fyrir aliskiren og 8 klukkustunda fyrir amlodipin. Hraði og magn frásogs Rasilamlo hjá þeim sem eru fastandi, er svipað og fyrir aliskiren og amlodipin gefið hvort fyrir sig. Ekki hefur verið gerð jafngildisrannsókn fyrir Rasilamlo eftir að neytt hefur verið léttar máltíðar.

Niðurstöður úr rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem gefin var hefðbundin fiturík máltíð með töflu með stöðluðu samsetningunni 300 mg/10 mg, sýndu að neysla fæðu dregur úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni í svipuðu umfangi og þegar aliskiren er gefið eitt sér. Neysla fæðu hafði engin áhrif á lyfjahvörf amlodipins í töflunni með stöðluðu samsetningunni sem er í samræmi við það þegar lyfið er gefið eitt sér.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og kynþáttar.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (>65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlagða upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarsarfsemi.

Amlodipin

Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Stækkun AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn í þessari rannsókn (sjá kafla 4.4).

Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólarhring. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglingum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarsarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarsarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarsarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

Rannsóknir á ungum dýrum

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 8 dögum eftir fæðingu í 4 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Há bráð dánartíðni (innan nokkurra klukkustunda) og alvarlegt sjúkrahlutfall (morbidity) kom fram við 100 og 300 mg/kg/sólarhring (2,3 og 6,8 faldur ráðlagður hámarsskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi), ekki var hægt að sýna fram á neina dánarorsök og tilvikin komu fram án einkenna eða fyrirboðaeinkenna. Hlutfall banvæns skammts sem er 100 mg/kg/sólarhring og marka um engin skaðleg áhrif (NOAEL) sem eru 30 mg/kg/sólarhring er lægra en búist var við.

Önnur rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 14 dögum eftir fæðingu í 8 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Síðkominn dauði varð við 300 mg/kg/sólarhring (8,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi) en ekki var hægt að sýna fram á dánarorsök.

Hjá þeim ungu rottum sem lifðu af komu ekki fram nein áhrif á hegðun eða æxlunargetu.

Útsetning fyrir aliskireni í plasma (AUC) hjá 8 sólarhringa gömlum rottum var því sem næst 4 falt hærri en hjá 14 sólarhringa gömlum rottum við 100 mg/kg/sólarhring. Útsetning fyrir aliskireni í plasma hjá 14 sólarhringa gömlum rottum var 85 til 387 falt hærri en hjá 64 sólarhringa gömlum, fullorðnum rottum.

Gerð var rannsókn á stökum skammti hjá ungum rottum 14, 21, 24, 28, 31 eða 36 sólarhringum eftir fæðingu. Engin dánartíðni eða verulegar eiturverkanir komu fram. Útsetning í plasma var um það bil 100 falt hærri hjá 14 sólarhringa gömlum rottum og 3 falt hærri hjá 21 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur.

Gerð var rannsókn á verkunarmáta til að rannsaka tengsl milli aldurs, útsetningar fyrir aliskireni og þroska MDR1 og OATP2 tjáningar hjá rottum. Niðurstöðurnar sýndu að fylgni var á milli þróunarbreytingar á útsetningu fyrir aliskireni og einstaklingsbundnum þroska flutningspróteina í ásgörn, lifur, nýrum og heila.

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá 8 til 28 sólarhringa gömlum rottum eftir gjöf aliskirens 3 mg/kg í bláæð. Úthreinsun aliskirens jókst með aldri. Úthreinsun hjá 8 til 14 sólarhringa gömlum rottum var svipuð en á þessum aldri var úthreinsun einungis um það bil 23% af úthreinsun hjá 21 sólarhringa gömlum rottum og 16% af úthreinsun hjá 28 sólarhringa gömlum rottum.

Þessar niðurstöður benda til þess að of mikil útsetning fyrir aliskireni (>400 falt hærri hjá 8 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur) og miklar bráðar eiturverkanir hjá ungum rottum séu af völdum óþroskaðs MDR1, sem bendir til þess að hjá börnum með óþroskað MDR1 sé mögulegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Rasilamlo

Forklínískar rannsóknir á öryggi hafa sýnt að samsetning aliskirens og amlodipins þoldist vel hjá rottum. Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku hjá rottum, sem stóðu í 2 og 13 vikur, voru í samræmi við þær sem gerðar voru fyrir aliskiren og amlodipin þegar hvort virka efnið var notað fyrir sig. Engar nýjar eiturverkanir eða aukinn alvarleiki eiturverkana sem tengdust öðru hvoru virka efni kom fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Povidon

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósa

Títantvíoxíð (E171)

Macrogl

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

PVC/PCTFE – Ál þynnur:

18 mánuðir

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál dagatalsþynnur:

Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur

Stakskammtapakningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu

Fjölpakkningar með stökum skömmum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:

Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur

Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum) og 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/001-014

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. apríl 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem besylat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gul, kúpt, sporöskjulaga tafla með sniðbrún, með „T7“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rasilamlo er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasilamlo er ein tafla á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst innan 1 viku og nær því sem næst hámarki innan um það bil 4 vikna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 4 til 6 vikna meðferð má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

Rasilamlo má nota ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þó ekki með ACE (angiotensin converting enzyme) hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Skammtar handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér

Rasilamlo 150 mg/10 mg má nota handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með amlodipini 10 mg einu sér eða með Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Sjúklinga sem fá aukaverkanir sem koma í veg fyrir að hækka megi skammta annars hvors af virku efnunum einu sér, má færa yfir á Rasilamlo sem inniheldur lægri skammt af því virka efni til að fá sambærilega lækkun á blóðþrýstingi.

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi og í samræmi við framangreinda skammta, má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (GFR 89-60 ml/mín./1,73 m² og 59-30 ml/mín./1,73 m², tilgreint í sömu röð, sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrastarfsemi

Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipin hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi. Lyfjahlöf amlodipins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi; því skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er notað handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Takmörkuð reynsla er af notkun Rasilamlo, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasilamlo hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og það á ekki að nota hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára af öryggisástæðum vegna möguleika á of mikilli útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Rasilamlo á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Forðast skal samhliða inntöku með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum dihydropyridinafleiðum.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota Rasilamlo samhliða ACE-hemili eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.
- Börn frá fæðingu fram að 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasilamlo (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepi eða heillaslagi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá blóðþrýstingslækkun, yfirlíði, heilablóðfalli, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum, sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiótensín II viðtakablokka er þess vegna ekki ráðlögð. Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna aliskirens hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Rasilamlo hefst:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðréttu skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasilamlo hefst, eða hefja meðferð undir nánú eftirliti læknis. Tíðni lágþrýstings var lág (0,2%) hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasilamlo í skammtíma samanburðarrannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur aliskiren ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mól/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mól/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá körlum og/eða áætlaður GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Aukning kalíums í sermi hefur sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Gæta skal varúðar við notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnaslagæðarþrenslí

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrenslí öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrenslí. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþrenslí eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angíótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasilamlo og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa lækinn um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þrota í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

Börn

Aliskiren er hvarfefni *P-glykópróteins* (P-gp) og hugsanlegt er að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað P-gp flutningskerfi fyrir lyf. Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfið verður þroskað (sjá kafla 5.2 og 5.3). Því má ekki nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og ekki á að nota það hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr lyfjahvarfarannsókn á meðferð með aliskireni hjá 39 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 ára fram að 18 ára (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Rasilamlo

Engar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Rasilamlo. Því eru í þessum kafla upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvort virka efnið fyrir sig.

Samhliða notkun aliskirens og amlodipins veldur ekki mikilvægum breytingum á lyfjahvarfafræðilegri útsetningu við jafnvægi (AUC) og hámarksþétti (C_{max}) hvorugs virka efnisins hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

- Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)

- Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti

Neysla ávaxtasafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun greipaldinsafa með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Samhliða notkun appelsínusafa með aliskireni 150 mg olli 62% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun eplasafa með aliskireni 150 mg olli 63% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar innihaldsefna ávaxtasafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta ávaxtasafa með Rasilamlo. Áhrif drykkja sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) á frásog aliskirens hafa ekki verið rannsökuð. Hins vegar er algengt að efni sem hugsanlega geta hamlað upptöku aliskirens, sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir, séu til staðar í ávöxtum, grænmeti og mörgum öðrum plöntuafurðum. Því skal ekki neyta drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate, samhliða Rasilamlo.

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með aliskireni, angiotensín II viðtakablokkum eða ACE-hemlum

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, heilablóðfalli, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- P-gp milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Rifampicin, sem er hvati P-gp minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þétti milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

- *Í meðallagi öflugir P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

- *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnað af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

- *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

- *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til viðbótaráhrifa (additive effect) vegna mismunandi matartegunda og/eða drykkja. Hins vegar hefur hugsanleg minnkun á aðgengi aliskirens vegna þessara viðbótaráhrifa ekki verið rannsökuð og er því ekki hægt að útiloka hana. Forðast skal samhliða notkun aliskirens og ávaxtasafa eða drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate.

Engar milliverkanir

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.
- Notkun aliskirens samhliða metformini ($\downarrow$ 28%), amlodipini ($\uparrow$ 29%) eða cimetidini ($\uparrow$ 19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á $C_{\max}$ eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.
- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins og verapamils.

- *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímunum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

- *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

- *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við ávaxtasafa).

Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmáþéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatíf og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.
- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klíniskum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasilamlo skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhættu á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasilamlo hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eiturvekanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstrið.

Rasilamlo ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasilamlo á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasilamlo eins fljótt og hægt er.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Þar sem ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað aliskirens og amlodipín í mjólk hjá mönnum eða dýrum, er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Notkun Rasilamlo er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Rasilamlo.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasilamlo.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundli eða þreyta við meðferð með Rasilamlo.

Amlodipín getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipín finna fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær upplýsingar um öryggi Rasilamlo sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasilamlo og þekktum upplýsingum um öryggi hvors virka efnisins, aliskirens og amlodipíns, fyrir sig. Upplýsingar um öryggi Rasilamlo hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir Rasilamlo eru lágþrýstingur og bjúgur á útlimum. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Rasilamlo fyrir sig (aliskiren og amlodipín) og eru tilgreindar í töflunni yfir aukaverkanir gætu einnig komið fram við meðferð með Rasilamlo.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo eða við meðferð með öðru eða báðum virku innihaldsefnunum einum sér, eru tilgreindar í töflunni hér fyrir neðan. Fyrir aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með fleiri en einu af virku efnunum í samsetta lyfinu er hæsta tíðnin tilgreind í töflunni hér fyrir neðan.

Blód og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð ^{am} , blóðflagnafeð ^{am}
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð ^a , ofnæmisviðbrögð ^a
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð ^{am}
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun ^{am}

Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar	Svefnleysi ^{am} , skapsveiflur (þar með talið kvíði) ^{am} , þunglyndi ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ringlun ^{am}
Taugakerfi	
Algengar	Svefntruflanir ^{am} , höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar) ^{am}
Sjaldgæfar	Skjálfti ^{am} , breytingar á bragðskyni ^{am} , yfirlið ^{am} , skert húðskyn ^{am} , náladofi ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling ^{am} , úttaugakvilli ^{am}
Augu	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni) ^{am}
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Svimi ^a
Hjarta	
Algengar	Sundl ^{a,am} , hjartsláttarónot ^{a,am} , bjúgur á útlimum ^{c,a,am*}
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep ^{am} , hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf) ^{am}
Æðar	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi ^{am} , lágþrýstingur ^{c,a,am}
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga ^{am}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Mæði ^{a,am} , nefbólga ^{am} , hósti ^{a,am}
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur ^a , kviðverkir ^{am} , ógleði ^{a,am}
Sjaldgæfar	Uppköst ^{a,am} , meltingartruflun ^{am} , breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða) ^{am} , munnþurrkur ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga ^{am} , magabólga ^{am} , ofvöxtur tannholds ^{am}
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga ^{a,am} , gula ^{a,am} , aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu) ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Lifarsjúkdómur ^{a,**} , lifrabilun ^{a,***}
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni ^a , eitrunardrepos húðþekju ^a , áhrif á slímhúð í munni ^a , útbrot ^{a,am} , kláði ^{a,am} , ofsakláði ^{a,am} , hárlos ^{am} , purpuri ^{am} , upplitun húðar ^{am} , ofsviti ^{am} , útþot (exanthema) ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur ^a , húðroði ^a
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaröðapot ^{am} , skinnflagningsbólga ^{am} , Stevens-Johnson heilkenni ^{am} , ofnæmisbjúgur ^{am} , ljósnæmi ^{am}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Liðverkir ^{a,am} , þroti á ökkulum ^{am}
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir ^{am} , vöðvakrampar ^{am} , bakverkur ^{am}
Nýru og þvaggfæri	
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun ^a , skert nýrnastarfsemi ^a , truflun á þvaglátum ^{am} , næturþvaglát ^{am} , tíðari þvaglát ^{am}
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	Getuleysi ^{am} , brjóstastækkun hjá körlum ^{am}

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þreyta ^{am}
Sjaldgæfar	Brjóstverkur ^{am} , þröttleysi ^{am} , verkur ^{am} , lasleiki ^{am}
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Blóðkalíumhækkun ^a
Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma ^a , þyngdaraukning ^{am} , þyngdartap ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíní ^a , lækkun á hematókrít ^a , aukið magn kreatíníns í blóði ^a
Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun

^c Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo;

^a Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með aliskireni einu sér;

^{am} Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með amlodipini einu sér;

* Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Sú aukaverkun Rasilamlo sem oftast var greint frá í klínískum rannsóknum var bjúgur á útlimum, og kom fram sjaldnar eða jafnoft og eftir samsvarandi skammta amlodipins en oftast en við notkun aliskirens;

** Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

*** Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasilamlo, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Lýsing á völdum aukaverkunar:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þrota í andliti, á vörum, hálsi og/eða í tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs sem í sumum tilvikum tengdust notkun annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokkar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

Amlodipín

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmtun Rasilamlo. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar Rasilamlo myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens og amlodipíns.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmtun amlodipíns geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipíni.

Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasilamlo, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnar amlodipíns krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagmagni.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar frábendingar fyrir notkun þess. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipíns 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipíns.

Vegna þess að amlodipín er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar, ATC-flokkur: C09XA53

Rasilamlo sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun, til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og amlodipín tilheyrir flokki kalsíumgangaloka.

Rasilamlo

Notkun samsettrar meðferðar með aliskireni og amlodipíni er tilkomin vegna verkunar þessara tveggja lyfja á mismunandi en samleggjandi kerfi sem stjórna blóðþrýstingi. Kalsíumgangalokar koma í veg fyrir flæði kalsíums í sléttar vöðvafrumur í æðaveggjum og koma þannig í veg fyrir samdrátt sléttra vöðvafruma og æðasamdrátt. Renínhemlar bæla ensímvirgni reníns og hindra þar með myndun angiótensíns II, sem er áhrifamesta sameindin í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Angiótensín II veldur æðasamdrætti og endurupptöku natríums og vatns. Þannig hefur amlodipín bein hamlandi áhrif á æðasamdrátt og dregur úr viðnámi æða, á meðan aliskiren hamlar einnig æðasamdrætti með því að stjórna myndun angiótensíns II auk þess að færa jafnvægi vatns og natríums nær því magni sem nauðsynlegt er til að blóðþrýstingur sé eðlilegur. Samsett verkun aliskirens og amlodipíns á þessa tvo aðal þætti sem stjórna blóðþrýstingi (æðasamdrátt og blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir tilstilli renín-angiótensín-aldósterónkerfisins) hefur meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en einlyfjameðferð.

Rasilamlo var rannsakað í fjölda rannsókna með samanburði við virkt lyf og lyfleysu og í langtíma rannsóknum sem í tóku þátt 5.570 sjúklingar með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting (lagbilsþrýsting á bilinu 90 mmHg til 109 mmHg).

Notkun Rasilamlo einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á með meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig, veitti skammtaháða, klínískt marktæka lækun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi.

Rasilamlo olli meiri lækun á blóðþrýstingi eftir einnar viku meðferð en meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig þegar það var notað handa sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi blóðþrýstingslækkun með annaðhvort aliskireni eða amlodipíni og því sem næst hámarksáhrif komu fram eftir fjögurra vikna meðferð.

Í rannsókn hjá 820 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 300 mg af aliskireni, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 18,0/13,1 mmHg, sem var tölfræðilega marktækt meiri lækkun en af meðferð með aliskireni 300 mg einu sér. Samsetningin í skammtinum 300 mg/5 mg leiddi einnig til tölfræðilega marktækt meiri blóðþrýstingslækkunar en meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Hjá undirhópi 584 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 7,9/4,8 mmHg fyrir 300/5 mg styrkleikann og 11,7/7,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við aliskiren 300 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 847 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 10 mg af amlodipini, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, tilgreint í sömu röð, sem var tölfræðilega meiri lækkun en af meðferð með amlodipini 10 mg einu sér. Hjá undirhópi 549 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 4,0/2,2 mmHg fyrir 150/10 mg styrkleikann og 7,6/4,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við amlodipin 10 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 545 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 5 mg af amlodipini, leiddi samsetningin aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg til meiri lækkunar á blóðþrýstingi en hjá þeim sjúklingum sem voru áfram á amlodipini 5 mg.

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölþátta rannsókn með samanburði við lyfleysu og í samhliða hópum, sem stóð yfir í 8 vikur, hjá 1.688 slembiröðuðum sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting olli meðferð með Rasilamlo, í skömmtum frá 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg, skammtaháðri, klínískt mikilvægri meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/14,0 mmHg til 23,9/16,5 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 15,4/10,2 mmHg fyrir aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg fyrir amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg fyrir lyfleysu hjá sjúklingum með meðalblóðþrýsting í upphafi 157,3/99,7 mmHg. Þetta var tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu og aliskiren fyrir allar skammtastærðir. Blóðþrýstingslækkunin vegna samsetningarinnar hélst allar þær 24 klukkustundir sem liðu milli skammta. Hjá undirhópi 1.069 sjúklinga olli Rasilamlo meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/13,6 mmHg til 24,2/17,3 mmHg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi um ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Öryggi Rasilamlo hefur verið metið í rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár.

Áhrif Rasilamlo á dánartíðni af öllum orsökum og af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og á fjölda tilvika hjarta- og æðasjúkdóma og á skemmdir á marklíffærum eru ekki þekkt enn sem komið er.

Meira en 2.800 sjúklingar hafa fengið meðferð með Rasilamlo í klínískum rannsóknum sem lokið er, þar með talið 372 sjúklingar sem fengu meðferð í eitt ár eða lengur. Heildartíðni aukaverkana (adverse experience) af meðferð með Rasilamlo í allt að 300 mg/10 mg skömmtum var svipuð og af meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Engar nýjar aukaverkanir komu sérstaklega fram við meðferð með Rasilamlo til viðbótar við þær sem vitað er að tengjast virku innihaldsefnunum hverju fyrir sig. Í tvíblindri, slembiraðari rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 1.688 sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting, hættu 1,7% sjúklinga, sem fengu Rasilamlo, meðferðinni vegna klínískra aukaverkana samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiotensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angiotensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíaziði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtíaziði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinna hjartaáfalla, heilaslags og skyndidauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumlækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR <60 ml/mín/1,73 m²) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angiotensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Endanlegu niðurstöðurnar úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,097, lyfleysu í hag (95,4% öryggismörk: 0,987; 1,218; tvíhliða p=0,0787). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (38,2% samanborið við 30,3%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,5% samanborið við 12,4%), blóðkalíumhækkunar (39,1% samanborið við 29,0%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,9% samanborið við 16,3%) og heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,7%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lagt var mat á aliskiren 150 mg (aukið í 300 mg ef þoldist) sem bætt var við hefðbundna meðferð, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.639 sjúklingum með skert útfallsbrot (ejection fraction) sem lagðir voru inn á sjúkrahús vegna bráðrar hjartabilunar (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) sem voru blóðaflræðilega stöðugir við grunnlínu. Aðalendapunktur var andlát vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða endurinnlögna á sjúkrahús vegna hjartabilunar innan 6 mánaða. Aðrir endapunktur voru metnir innan 12 mánaða.

Rannsóknin sýndi engan ávinning af aliskireni þegar það var gefið til viðbótar við hefðbundna meðferð við bráðri hjartabilun og aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að áhrif aliskirens séu ómarktæk með áhættuhlutfalli upp á 0,92 (95% öryggisbil: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren samanborið við lyfleysu). Greint var frá mismunandi áhrifum af meðferð með aliskireni á heildardánartíðni innan 12 mánaða háð stigi sykursýkinnar. Hjá undirhóp sjúklinga með sykursýki var áhættuhlutfallið 1,64 lyfleysu í hag (95% öryggisbil: 1,15-2,33), á meðan áhættuhlutfallið hjá undirhóp sjúklinga sem ekki voru með sykursýki var 0,69 aliskireni í hag (95% öryggisbil: 0,50-0,94); p-gildi fyrir milliverkun = 0,0003. Aukin tíðni blóðkalíumhækkunar (20,9% samanborið við 17,5%), skerðingar á nýrnastarfsemi/nýrnabilunar (16,6% samanborið við 12,1%) og lágþrýstings (17,1% samanborið við 12,6%) kom fram hjá hópnum sem fékk aliskiren samanborið við lyfleysu og tíðnin var hærri hjá sjúklingum með sykursýki.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtímavirkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun

Raflifeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafritun.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasilamlo kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmaþéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmaþéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinnigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á dP/dt eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabillun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipín 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangalokar) eða lisínopríl 10-40 mg/sólarhring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalídon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heillaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kólesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), ofvöxt í vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepum sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipíni og meðferðar sem grundvallaðist á clortalídoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Á meðal aukaendapunkta var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærri hjá þeim sem fengu amlodipín samanborið við þá sem fengu clortalídon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52] $p<0,001$. Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipíni og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalídoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02] $p=0,20$.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasilamlo hjá öllum undirhópum barna við háþrýsting af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjáhvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fíturíkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fítusnauðar máltíðir C_{max} um 76% og AUC_{0-tau} um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Flutningskerfi

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forkínískum rannsóknum.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti á óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé metnun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Börn

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn á MDR1 vef úr mönnum benti til aldurs og vefjaháðs mynsturs á þroska MDR1 (P-gp) flutningskerfisins. Mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga á tjáningarmagni mRNA (allt að 600 falt). Tjáning MDR1 mRNA í lifur var tölfræðilega marktækt minni í sýnum úr fósturum, nýburum og ungbörnum fram að 23 mánaða aldri.

Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfin eru orðin þroskuð. Það er hugsanlegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað MDR1 (P-gp) kerfi (sjá kaflann „Flutningskerfi“ hér fyrir framan og kafla 4.2, 4.4 og 5.3).

Amlodipin

Frásog

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteínum.

Umbrot og brotthvarf

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

Línulegt samband

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Eftir inntöku Rasilamlo næst miðgildi hámarksplasmaþéttni innan 3 klukkustunda fyrir aliskiren og 8 klukkustunda fyrir amlodipin. Hraði og magn frásogs Rasilamlo hjá þeim sem eru fastandi, er svipað og fyrir aliskiren og amlodipin gefið hvort fyrir sig. Ekki hefur verið gerð jafngildisrannsókn fyrir Rasilamlo eftir að neytt hefur verið léttrar máltíðar.

Niðurstöður úr rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem gefin var hefðbundin fiturík máltíð með töflu með stöðluðu samsetningunni 300 mg/10 mg, sýndu að neysla fæðu dregur úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni í svipuðu umfangi og þegar aliskiren er gefið eitt sér. Neysla fæðu hafði engin áhrif á lyfjahvörf amlodipins í töflunni með stöðluðu samsetningunni sem er í samræmi við það þegar lyfið er gefið eitt sér.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og kynþáttar.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (>65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlaga upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Amlodipin

Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Stækkun AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn í þessari rannsókn (sjá kafla 4.4).

Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólarhring. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglingum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

Rannsóknir á ungum dýrum

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 8 dögum eftir fæðingu í 4 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Há bráð dánartíðni (innan nokkurra klukkustunda) og alvarlegt sjúkrahlutfall (morbidity) kom fram við 100 og 300 mg/kg/sólarhring (2,3 og 6,8 faldur ráðlagður hámarsskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi), ekki var hægt að sýna fram á neina dánarorsök og tilvikin komu fram án einkenna eða fyrirboðaeinkenna. Hlutfall banvæns skammts sem er 100 mg/kg/sólarhring og marka um engin skaðleg áhrif (NOAEL) sem eru 30 mg/kg/sólarhring er lægra en búist var við.

Önnur rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 14 dögum eftir fæðingu í 8 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Síðkominn dauði varð við 300 mg/kg/sólarhring (8,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi) en ekki var hægt að sýna fram á dánarorsök.

Hjá þeim ungu rottum sem lifðu af komu ekki fram nein áhrif á hegðun eða æxlunargetu.

Útsetning fyrir aliskireni í plasma (AUC) hjá 8 sólarhringa gömlum rottum var því sem næst 4 falt hærri en hjá 14 sólarhringa gömlum rottum við 100 mg/kg/sólarhring. Útsetning fyrir aliskireni í plasma hjá 14 sólarhringa gömlum rottum var 85 til 387 falt hærri en hjá 64 sólarhringa gömlum, fullorðnum rottum.

Gerð var rannsókn á stökum skammti hjá ungum rottum 14, 21, 24, 28, 31 eða 36 sólarhringum eftir fæðingu. Engin dánartíðni eða verulegar eiturverkanir komu fram. Útsetning í plasma var um það bil 100 falt hærri hjá 14 sólarhringa gömlum rottum og 3 falt hærri hjá 21 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur.

Gerð var rannsókn á verkunarmáta til að rannsaka tengsl milli aldurs, útsetningar fyrir aliskireni og þroska MDR1 og OATP2 tjáningar hjá rottum. Niðurstöðurnar sýndu að fylgni var á milli þróunarbreytingar á útsetningu fyrir aliskireni og einstaklingsbundnum þroska flutningspróteina í ásgörn, lifur, nýrum og heila.

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá 8 til 28 sólarhringa gömlum rottum eftir gjöf aliskirens 3 mg/kg í bláæð. Úthreinsun aliskirens jókst með aldri. Úthreinsun hjá 8 til 14 sólarhringa gömlum rottum var svipuð en á þessum aldri var úthreinsun einungis um það bil 23% af úthreinsun hjá 21 sólarhringa gömlum rottum og 16% af úthreinsun hjá 28 sólarhringa gömlum rottum.

Þessar niðurstöður benda til þess að of mikil útsetning fyrir aliskireni (>400 falt hærri hjá 8 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur) og miklar bráðar eiturvekanir hjá ungum rottum séu af völdum óþroskaðs MDR1, sem bendir til þess að hjá börnum með óþroskað MDR1 sé mögulegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Rasilamlo

Forklínískar rannsóknir á öryggi hafa sýnt að samsetning aliskirens og amlodipins þoldist vel hjá rottum. Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku hjá rottum, sem stóðu í 2 og 13 vikur, voru í samræmi við þær sem gerðar voru fyrir aliskiren og amlodipin þegar hvort virka efnið var notað fyrir sig. Engar nýjar eiturvekanir eða aukinn alvarleiki eiturverkana sem tengdust öðru hvoru virka efnið kom fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósa
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

PVC/PCTFE – Ál þynnur:
18 mánuðir

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:
18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál dagatalsþynnur:
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál þynnur:
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur
Stakskammtapakknningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu
Fjölpakkningar með stökum skömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu
(2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum) og 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/015-028

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. apríl 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem besylat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Dökkgul, kúpt, sporöskjulaga tafla með sniðbrún, með „T11“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rasilamlo er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasilamlo er ein tafla á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst innan 1 viku og nær því sem næst hámarki innan um það bil 4 vikna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 4 til 6 vikna meðferð má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

Rasilamlo má nota ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þó ekki með ACE (angiotensin converting enzyme) hemlum eða angíótensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Skammtar handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér

Rasilamlo 300 mg/5 mg má nota handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni 300 mg einu sér eða með Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Sjúklinga sem fá aukaverkanir sem koma í veg fyrir að hækka megi skammta annars hvors af virku efnunum einu sér, má færa yfir á Rasilamlo sem inniheldur lægri skammt af því virka efni til að fá sambærilega lækkun á blóðþrýstingi.

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi og í samræmi við framangreinda skammta, má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlagja upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (GFR 89-60 ml/mín./1,73 m² og 59-30 ml/mín./1,73 m², tilgreint í sömu röð, sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrastarfsemi

Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipín hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi. Lyfjahlöf amlodipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi; því skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er notað handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Takmörkuð reynsla er af notkun Rasilamlo, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasilamlo hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og það á ekki að nota hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára af öryggisástæðum vegna möguleika á of mikilli útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Rasilamlo á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Forðast skal samhliða inntöku með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum dihydropyridínafleiðum.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporíni og itraconazolí, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota Rasilamlo samhliða ACE-hemili eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.
- Börn frá fæðingu fram að 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasilamlo (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepi eða heillaslagi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá blóðþrýstingslækkun, yfirlíði, heilablóðfalli, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum, sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiótensín II viðtakablokka er þess vegna ekki ráðlögð. Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna aliskirens hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Rasilamlo hefst:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðréttu skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasilamlo hefst, eða hefja meðferð undir nánú eftirliti læknis. Tíðni lágþrýstings var lág (0,2%) hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasilamlo í skammtíma samanburðarrannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur aliskiren ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mól/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mól/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá körlum og/eða áætlaður GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Aukning kalíums í sermi hefur sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Gæta skal varúðar við notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ósæðar- og míturlokubrenslis, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslis eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnaslagæðarþrenslis

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrenslis öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrenslis. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþrenslis eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasilamlo og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa lækinn um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þrota í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

Börn

Aliskiren er hvarfefni *P-glykópróteins* (P-gp) og hugsanlegt er að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað P-gp flutningskerfi fyrir lyf. Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfið verður þroskað (sjá kafla 5.2 og 5.3). Því má ekki nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og ekki á að nota það hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr lyfjahvarfarannsókn á meðferð með aliskireni hjá 39 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 ára fram að 18 ára (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Rasilamlo

Engar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Rasilamlo. Því eru í þessum kafla upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvort virka efnið fyrir sig.

Samhliða notkun aliskirens og amlodipins veldur ekki mikilvægum breytingum á lyfjahvarfafræðilegri útsetningu við jafnvægi (AUC) og hámarksþétti (C_{max}) hvorugs virka efnisins hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

- Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)

- Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti

Neysla ávaxtasafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun greipaldinsafa með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Samhliða notkun appelsínusafa með aliskireni 150 mg olli 62% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun eplasafa með aliskireni 150 mg olli 63% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar innihaldsefna ávaxtasafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta ávaxtasafa með Rasilamlo. Áhrif drykkja sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) á frásog aliskirens hafa ekki verið rannsökuð. Hins vegar er algengt að efni sem hugsanlega geta hamlað upptöku aliskirens, sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir, séu til staðar í ávöxtum, grænmeti og mörgum öðrum plöntuafurðum. Því skal ekki neyta drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate, samhliða Rasilamlo.

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með aliskireni, angiotensín II viðtakablokkum eða ACE-hemlum

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, heilablóðfalli, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- P-gp milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Rifampicin, sem er hvati P-gp minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þétti milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þétti í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

- *Í meðallagi öflugir P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

- *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldraðir sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnað af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

- *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

- *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til viðbótaráhrifa (additive effect) vegna mismunandi matartegunda og/eða drykkja. Hins vegar hefur hugsanleg minnkun á aðgengi aliskirens vegna þessara viðbótaráhrifa ekki verið rannsökuð og er því ekki hægt að útiloka hana. Forðast skal samhliða notkun aliskirens og ávaxtasafa eða drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate.

Engar milliverkanir

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.
- Notkun aliskirens samhliða metformini ($\downarrow$ 28%), amlodipini ($\uparrow$ 29%) eða cimetidini ($\uparrow$ 19%) orsakaði 20% til 30% breytingu á $C_{\max}$ eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.
- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins og verapamils.

- *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímana. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

- *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

- *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við ávaxtasafa).

Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmáþéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.
- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klíniskum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasilamlo skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhættu á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasilamlo hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kanínum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eiturvekanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstrið.

Rasilamlo ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasilamlo á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasilamlo eins fljótt og hægt er.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Þar sem ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað aliskirens og amlodipín í mjólk hjá mönnum eða dýrum, er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Notkun Rasilamlo er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Rasilamlo.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasilamlo.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundli eða þreyta við meðferð með Rasilamlo.

Amlodipín getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipín finna fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær upplýsingar um öryggi Rasilamlo sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasilamlo og þekktum upplýsingum um öryggi hvors virka efnisins, aliskirens og amlodipíns, fyrir sig. Upplýsingar um öryggi Rasilamlo hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir Rasilamlo eru lágþrýstingur og bjúgur á útlímum. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Rasilamlo fyrir sig (aliskiren og amlodipín) og eru tilgreindar í töflunni yfir aukaverkanir gætu einnig komið fram við meðferð með Rasilamlo.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo eða við meðferð með öðru eða báðum virku innihaldsefnunum einum sér, eru tilgreindar í töflunni hér fyrir neðan. Fyrir aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með fleiri en einu af virku efnunum í samsetta lyfinu er hæsta tíðnin tilgreind í töflunni hér fyrir neðan.

Blód og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð ^{am} , blóðflagnafæð ^{am}
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð ^a , ofnæmisviðbrögð ^a
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð ^{am}
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun ^{am}

Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar	Svefnleysi ^{am} , skapsveiflur (þar með talið kvíði) ^{am} , þunglyndi ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ringlun ^{am}
Taugakerfi	
Algengar	Svefntruflanir ^{am} , höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar) ^{am}
Sjaldgæfar	Skjálfti ^{am} , breytingar á bragðskyni ^{am} , yfirlið ^{am} , skert húðskyn ^{am} , náladofi ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling ^{am} , úttaugakvilli ^{am}
Augu	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni) ^{am}
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Svimi ^a
Hjarta	
Algengar	Sundl ^{a,am} , hjartsláttarónot ^{a,am} , bjúgur á útlimum ^{c,a,am*}
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep ^{am} , hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatíf) ^{am}
Æðar	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi ^{am} , lágþrýstingur ^{c,a,am}
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga ^{am}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Mæði ^{a,am} , nefbólga ^{am} , hósti ^{a,am}
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur ^a , kviðverkir ^{am} , ógleði ^{a,am}
Sjaldgæfar	Uppköst ^{a,am} , meltingartruflun ^{am} , breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða) ^{am} , munnþurrkur ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga ^{am} , magabólga ^{am} , ofvöxtur tannholds ^{am}
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga ^{a,am} , gula ^{a,am} , aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu) ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Lifrarsjúkdómur ^{a,**} , lifrabilun ^{a,***}
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni ^a , eitrunardrepos húðþekju ^a , áhrif á slímhúð í munni ^a , útbrot ^{a,am} , kláði ^{a,am} , ofsakláði ^{a,am} , hárlos ^{am} , purpuri ^{am} , upplitun húðar ^{am} , ofsviti ^{am} , útþot (exanthema) ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur ^a , húðroði ^a
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaröðapot ^{am} , skinnflagningsbólga ^{am} , Stevens-Johnson heilkenni ^{am} , ofnæmisbjúgur ^{am} , ljósnæmi ^{am}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Liðverkir ^{a,am} , þroti á ökkulum ^{am}
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir ^{am} , vöðvakrampar ^{am} , bakverkur ^{am}
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun ^a , skert nýrnastarfsemi ^a , truflun á þvaglátum ^{am} , næturþvaglát ^{am} , tíðari þvaglát ^{am}
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	Getuleysi ^{am} , brjóstastækkun hjá körlum ^{am}

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þreyta ^{am}
Sjaldgæfar	Brjóstverkur ^{am} , þröttleysi ^{am} , verkur ^{am} , lasleiki ^{am}
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Blóðkalíumhækkun ^a
Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma ^a , þyngdaraukning ^{am} , þyngdartap ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíní ^a , lækkun á hematókrít ^a , aukið magn kreatíníns í blóði ^a
Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun

^c Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo;

^a Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með aliskireni einu sér;

^{am} Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með amlodipini einu sér;

* Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Sú aukaverkun Rasilamlo sem oftast var greint frá í klínískum rannsóknum var bjúgur á útlimum, og kom fram sjaldnar eða jafnoft og eftir samsvarandi skammta amlodipins en oftast en við notkun aliskirens;

** Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

*** Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasilamlo, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Lýsing á völdum aukaverknaða:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þrota í andliti, á vörum, hálsi og/eða í tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs sem í sumum tilvikum tengdust notkun annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokk á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

Amlodipín

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmtun Rasilamlo. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar Rasilamlo myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens og amlodipíns.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmtunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmtun amlodipíns geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipíni.

Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasilamlo, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnar amlodipíns krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagmagni.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar frábendingar fyrir notkun þess. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipíns 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipíns.

Vegna þess að amlodipín er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar, ATC-flokkur: C09XA53

Rasilamlo sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun, til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og amlodipín tilheyrir flokki kalsíumgangaloka.

Rasilamlo

Notkun samsettrar meðferðar með aliskireni og amlodipíni er tilkomin vegna verkunar þessara tveggja lyfja á mismunandi en samleggjandi kerfi sem stjórna blóðþrýstingi. Kalsíumgangalokar koma í veg fyrir flæði kalsíums í sléttar vöðvafrumur í æðaveggjum og koma þannig í veg fyrir samdrátt sléttra vöðvafruma og æðasamdrátt. Renínhemlar bæla ensímvirgni reníns og hindra þar með myndun angiótensíns II, sem er áhrifamesta sameindin í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Angiótensín II veldur æðasamdrætti og endurupptöku natríums og vatns. Þannig hefur amlodipín bein hamlandi áhrif á æðasamdrátt og dregur úr viðnámi æða, á meðan aliskiren hamlar einnig æðasamdrætti með því að stjórna myndun angiótensíns II auk þess að færa jafnvægi vatns og natríums nær því magni sem nauðsynlegt er til að blóðþrýstingur sé eðlilegur. Samsett verkun aliskirens og amlodipíns á þessa tvo aðal þætti sem stjórna blóðþrýstingi (æðasamdrátt og blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir tilstilli renín-angiótensín-aldósterónkerfisins) hefur meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en einlyfjameðferð.

Rasilamlo var rannsakað í fjölda rannsókna með samanburði við virkt lyf og lyfleysu og í langtíma rannsóknum sem í tóku þátt 5.570 sjúklingar með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting (lagbilsþrýsting á bilinu 90 mmHg til 109 mmHg).

Notkun Rasilamlo einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á með meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig, veitti skammtaháða, klínískt marktæka lækun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi.

Rasilamlo olli meiri lækun á blóðþrýstingi eftir einnar viku meðferð en meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig þegar það var notað handa sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi blóðþrýstingslækkun með annaðhvort aliskireni eða amlodipíni og því sem næst hámarksáhrif komu fram eftir fjögurra vikna meðferð.

Í rannsókn hjá 820 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 300 mg af aliskireni, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 18,0/13,1 mmHg, sem var tölfræðilega marktækt meiri lækkun en af meðferð með aliskireni 300 mg einu sér. Samsetningin í skammtinum 300 mg/5 mg leiddi einnig til tölfræðilega marktækt meiri blóðþrýstingslækkunar en meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Hjá undirhópi 584 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 7,9/4,8 mmHg fyrir 300/5 mg styrkleikann og 11,7/7,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við aliskiren 300 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 847 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 10 mg af amlodipini, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, tilgreint í sömu röð, sem var tölfræðilega meiri lækkun en af meðferð með amlodipini 10 mg einu sér. Hjá undirhópi 549 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 4,0/2,2 mmHg fyrir 150/10 mg styrkleikann og 7,6/4,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við amlodipin 10 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Í rannsókn hjá 545 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 5 mg af amlodipini, leiddi samsetningin aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg til meiri lækkunar á blóðþrýstingi en hjá þeim sjúklingum sem voru áfram á amlodipini 5 mg.

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölþátta rannsókn með samanburði við lyfleysu og í samhliða hópum, sem stóð yfir í 8 vikur, hjá 1.688 slembiröðuðum sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting olli meðferð með Rasilamlo, í skömmtum frá 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg, skammtaháðri, klínískt mikilvægri meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/14,0 mmHg til 23,9/16,5 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 15,4/10,2 mmHg fyrir aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg fyrir amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg fyrir lyfleysu hjá sjúklingum með meðalblóðþrýsting í upphafi 157,3/99,7 mmHg. Þetta var tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu og aliskiren fyrir allar skammtastærðir. Blóðþrýstingslækkunin vegna samsetningarinnar hélst allar þær 24 klukkustundir sem liðu milli skammta. Hjá undirhópi 1.069 sjúklinga olli Rasilamlo meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/13,6 mmHg til 24,2/17,3 mmHg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávik í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi um ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsóknar).

Öryggi Rasilamlo hefur verið metið í rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár.

Áhrif Rasilamlo á dánartíðni af öllum orsökum og af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og á fjölda tilvika hjarta- og æðasjúkdóma og á skemmdir á marklíffærum eru ekki þekkt enn sem komið er.

Meira en 2.800 sjúklingar hafa fengið meðferð með Rasilamlo í klínískum rannsóknum sem lokið er, þar með talið 372 sjúklingar sem fengu meðferð í eitt ár eða lengur. Heildartíðni aukaverkana (adverse experience) af meðferð með Rasilamlo í allt að 300 mg/10 mg skömmtum var svipuð og af meðferð með hvoru virka efniinu fyrir sig. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Engar nýjar aukaverkanir komu sérstaklega fram við meðferð með Rasilamlo til viðbótar við þær sem vitað er að tengjast virku innihaldsefnunum hverju fyrir sig. Í tvíblindri, slembiraðari rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 1.688 sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting, hættu 1,7% sjúklinga, sem fengu Rasilamlo, meðferðinni vegna klínískra aukaverkana samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiotensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.á m. ACE hemla og angiotensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazið) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíaziði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazið og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíaziði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtíaziði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Polanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftar var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum ($30\% \geq 75$ ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan ($0,1\%$) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur ($<1\%$) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinna hjartaáfalla, heilaslags og skyndidauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumlækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða $GFR < 60$ ml/mín/ $1,73$ m²) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Endanlegu niðurstöðurnar úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,097, lyfleysu í hag ($95,4\%$ öryggismörk: 0,987; 1,218; tvíhliða $p=0,0787$). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu ($38,2\%$ samanborið við $30,3\%$). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi ($14,5\%$ samanborið við $12,4\%$), blóðkalíumhækkunar ($39,1\%$ samanborið við $29,0\%$), lágþrýstings-tengdra tilvika ($19,9\%$ samanborið við $16,3\%$) og heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur ($3,4\%$ samanborið við $2,7\%$). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lagt var mat á aliskiren 150 mg (aukið í 300 mg ef þoldist) sem bætt var við hefðbundna meðferð, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.639 sjúklingum með skert útfallsbrot (ejection fraction) sem lagðir voru inn á sjúkrahús vegna bráðrar hjartabilunar (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) sem voru blóðaflfræðilega stöðugir við grunnlínu. Aðalendapunktur var andlát vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða endurinnlagn á sjúkrahús vegna hjartabilunar innan 6 mánaða. Aðrir endapunktur voru metnir innan 12 mánaða.

Rannsóknin sýndi engan ávinning af aliskireni þegar það var gefið til viðbótar við hefðbundna meðferð við bráðri hjartabilun og aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að áhrif aliskirens séu ómarktæk með áhættuhlutfalli upp á 0,92 (95% öryggisbil: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren samanborið við lyfleysu). Greint var frá mismunandi áhrifum af meðferð með aliskireni á heildardánartíðni innan 12 mánaða háð stigi sykursýkinnar. Hjá undirhóp sjúklinga með sykursýki var áhættuhlutfallið 1,64 lyfleysu í hag (95% öryggisbil: 1,15-2,33), á meðan áhættuhlutfallið hjá undirhóp sjúklinga sem ekki voru með sykursýki var 0,69 aliskireni í hag (95% öryggisbil: 0,50-0,94); p -gildi fyrir milliverkun = 0,0003. Aukin tíðni blóðkalíumhækkunar (20,9% samanborið við 17,5%), skerðingar á nýrnastarfsemi/nýrnabilunar (16,6% samanborið við 12,1%) og lághrýstings (17,1% samanborið við 12,6%) kom fram hjá hópnum sem fékk aliskiren samanborið við lyfleysu og tíðnin var hærri hjá sjúklingum með sykursýki.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun

Raflifeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafríttun.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasilamlo kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmaþéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmaþéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauglasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á dP/dt eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangalokar) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heilaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kólesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), ofvöxt í vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Á meðal aukaendapunkta var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærri hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52] $p<0,001$). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02] $p=0,20$.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasilamlo hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir C_{max} um 76% og AUC_{0-tau} um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Flutningskerfi

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti á óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Börn

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn á MDR1 vef úr mönnum benti til aldurs og vefjaháðs mynsturs á þroska MDR1 (P-gp) flutningskerfisins. Mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga á tjáningarmagni mRNA (allt að 600 falt). Tjáning MDR1 mRNA í lifur var tölfræðilega marktækt minni í sýnum úr fósturum, nýburum og ungbörnum fram að 23 mánaða aldri.

Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfin eru orðin þroskuð. Það er hugsanlegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað MDR1 (P-gp) kerfi (sjá kaflann „Flutningskerfi“ hér fyrir framan og kafla 4.2, 4.4 og 5.3).

Amlodipin

Frásög

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteínum.

Umbrot og brotthvarf

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

Línulegt samband

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Eftir inntöku Rasilamlo næst miðgildi hámarksplasmaþéttni innan 3 klukkustunda fyrir aliskiren og 8 klukkustunda fyrir amlodipin. Hraði og magn frásogs Rasilamlo hjá þeim sem eru fastandi, er svipað og fyrir aliskiren og amlodipin gefið hvort fyrir sig. Ekki hefur verið gerð jafngildisrannsókn fyrir Rasilamlo eftir að neytt hefur verið léttar máltíðar.

Niðurstöður úr rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem gefin var hefðbundin fiturík máltíð með töflu með stöðluðu samsetningunni 300 mg/10 mg, sýndu að neysla fæðu dregur úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni í svipuðu umfangi og þegar aliskiren er gefið eitt sér. Neysla fæðu hafði engin áhrif á lyfjahvörf amlodipins í töflunni með stöðluðu samsetningunni sem er í samræmi við það þegar lyfið er gefið eitt sér.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og kynþáttar.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (>65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlagja upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Amlodipin

Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Stækkun AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn í þessari rannsókn (sjá kafla 4.4).

Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólarhring. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglingum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

Rannsóknir á ungum dýrum

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 8 dögum eftir fæðingu í 4 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Há bráð dánartíðni (innan nokkurra klukkustunda) og alvarlegt sjúkrahlutfall (morbidity) kom fram við 100 og 300 mg/kg/sólarhring (2,3 og 6,8 faldur ráðlagður hámarsskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi), ekki var hægt að sýna fram á neina dánarorsök og tilvikin komu fram án einkenna eða fyrirboðaeinkenna. Hlutfall banvæns skammts sem er 100 mg/kg/sólarhring og marka um engin skaðleg áhrif (NOAEL) sem eru 30 mg/kg/sólarhring er lægra en búist var við.

Önnur rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 14 dögum eftir fæðingu í 8 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Síðkominn dauði varð við 300 mg/kg/sólarhring (8,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi) en ekki var hægt að sýna fram á dánarorsök.

Hjá þeim ungu rottum sem lifðu af komu ekki fram nein áhrif á hegðun eða æxlunargetu.

Útsetning fyrir aliskireni í plasma (AUC) hjá 8 sólarhringa gömlum rottum var því sem næst 4 falt hærri en hjá 14 sólarhringa gömlum rottum við 100 mg/kg/sólarhring. Útsetning fyrir aliskireni í plasma hjá 14 sólarhringa gömlum rottum var 85 til 387 falt hærri en hjá 64 sólarhringa gömlum, fullorðnum rottum.

Gerð var rannsókn á stökum skammti hjá ungum rottum 14, 21, 24, 28, 31 eða 36 sólarhringum eftir fæðingu. Engin dánartíðni eða verulegar eiturverkanir komu fram. Útsetning í plasma var um það bil 100 falt hærri hjá 14 sólarhringa gömlum rottum og 3 falt hærri hjá 21 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur.

Gerð var rannsókn á verkunarmáta til að rannsaka tengsl milli aldurs, útsetningar fyrir aliskireni og þroska MDR1 og OATP2 tjáningar hjá rottum. Niðurstöðurnar sýndu að fylgni var á milli þróunarbreytingar á útsetningu fyrir aliskireni og einstaklingsbundnum þroska flutningspróteina í ásgörn, lifur, nýrum og heila.

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá 8 til 28 sólarhringa gömlum rottum eftir gjöf aliskirens 3 mg/kg í bláæð. Úthreinsun aliskirens jókst með aldri. Úthreinsun hjá 8 til 14 sólarhringa gömlum rottum var svipuð en á þessum aldri var úthreinsun einungis um það bil 23% af úthreinsun hjá 21 sólarhringa gömlum rottum og 16% af úthreinsun hjá 28 sólarhringa gömlum rottum.

Þessar niðurstöður benda til þess að of mikil útsetning fyrir aliskireni (>400 falt hærri hjá 8 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur) og miklar bráðar eiturvekanir hjá ungum rottum séu af völdum óþroskaðs MDR1, sem bendir til þess að hjá börnum með óþroskað MDR1 sé mögulegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Rasílamlo

Forklínískar rannsóknir á öryggi hafa sýnt að samsetning aliskirens og amlodipins þoldist vel hjá rottum. Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku hjá rottum, sem stóðu í 2 og 13 vikur, voru í samræmi við þær sem gerðar voru fyrir aliskiren og amlodipin þegar hvort virka efnið var notað fyrir sig. Engar nýjar eiturvekanir eða aukinn alvarleiki eiturvekana sem tengdust öðru hvoru virka efni kom fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Povidon
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósa
Títantvíoxíð (E171)
Macrogol
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

PVC/PCTFE – Ál þynnur:
18 mánuðir

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:
18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál dagatalsþynnur:
Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur
Fjölpakkningar innihalda 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

PVC/PCTFE (polycolorotrifluoroetylen)/ - Ál þynnur:
Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur
Stakskammtapakknningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu
Fjölpakkningar með stökum skömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu
(2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:
Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur
Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum) og 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/029-042

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. apríl 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem besylat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Gulbrún, kúpt, sporöskjulaga tafla með sniðbrún, með „T12“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rasilamlo er ætlað sem meðferð við háþrýstingi af óþekktri orsök hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki hafa náð nægilega fullnægjandi stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Rasilamlo er ein tafla á sólarhring.

Blóðþrýstingslækkandi verkun næst innan 1 viku og nær því sem næst hámarki innan um það bil 4 vikna. Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingi eftir 4 til 6 vikna meðferð má auka skammtinn smám saman upp í að hámarki 300 mg aliskiren/10 mg amlodipin. Skammtar eiga að vera einstaklingsbundnir og aðlagðir að klínískri svörun sjúklingsins.

Rasilamlo má nota ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum en þó ekki með ACE (angiotensin converting enzyme) hemlum eða angiotensín II viðtakablokkum hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Skammtar handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér

Rasilamlo 300 mg/10 mg má nota handa sjúklingum sem ekki ná nægilega góðri stjórn á blóðþrýstingi með aliskireni 300 mg eða amlodipini 10 mg einu sér eða Rasilamlo 150 mg/10 mg eða Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Sjúklinga sem fá aukaverkanir sem koma í veg fyrir að hækka megi skammta annars hvors af virku efnunum einu sér, má færa yfir á Rasilamlo sem inniheldur lægri skammt af því virka efni til að fá sambærilega lækkun á blóðþrýstingi.

Mæla má með því að skammtur hvors virka efnisins fyrir sig sé stilltur af sérstaklega áður en skipt er yfir á stöðluðu samsetninguna. Ef það er klínískt viðeigandi og í samræmi við framangreinda skammta, má íhuga að skipta beint af meðferð með einu lyfi yfir á stöðluðu samsetninguna.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlag upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (GFR 89-60 ml/mín./1,73 m² og 59-30 ml/mín./1,73 m², tilgreint í sömu röð, sjá kafla 4.4 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR <30 ml/mín./1,73 m²).

Skert lifrastarfsemi

Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar fyrir amlodipin hjá sjúklingum með vægt eða í meðallagi mikið skerta lifrastarfsemi. Lyfjahvörf amlodipins hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi; því skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er notað handa sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Takmörkuð reynsla er af notkun Rasilamlo, sérstaklega hjá sjúklingum sem eru 75 ára eða eldri. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ráðlagður upphafsskammtur af aliskiren hjá öldruðum sjúklingum er 150 mg. Hjá meirihluta aldraðra sjúklinga hafa ekki komið fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif, sem eru klínískt mikilvæg, við það að auka skammtinn í 300 mg.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Rasilamlo hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki má nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og það á ekki að nota hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára af öryggisástæðum vegna möguleika á of mikilli útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.3, 4.4, 5.2 og 5.3).

Lyfjagjöf

Til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi með vatni. Rasilamlo á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólarhring, helst alltaf á sama tíma sólarhringsins. Forðast skal samhliða inntöku með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða öðrum dihydropyridinafleiðum.
- Saga um ofsabjúg í tengslum við aliskiren.
- Arfgengur eða sjálfvakinn ofsabjúgur.
- Annar og síðasti þriðjungur meðgöngu (sjá kafla 4.6).
- Ekki má nota aliskiren samhliða ciclosporini og itraconazoli, sem eru tveir mjög öflugir P-glúkóprótein (P-gp) hemlar, eða öðrum öflugum P-gp hemlum (t.d. kínidín) (sjá kafla 4.5).
- Ekki má nota Rasilamlo samhliða ACE-hemili eða angíótensín II viðtakablokka hjá sjúklingum með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi (GFR <60 ml/mín./1,73 m²) (sjá kafla 4.5 og 5.1).
- Verulegur lágþrýstingur.
- Lost (þar með talið hjartalost).
- Fyrirstaða í útstreymi úr vinstri slegli (t.d. ósæðarþröng á háu stigi).
- Blóðaflfræðilega óstöðug hjartabilun eftir brátt hjartadrep.
- Börn frá fæðingu fram að 2 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.3).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Ef fram kemur mikill og viðvarandi niðurgangur skal stöðva meðferð með Rasilamlo (sjá kafla 4.8).

Eins og við á um öll blóðþrýstingslækkandi lyf, getur mikil lækkun á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með blóðþurrðar hjartakvilla eða blóðþurrðar hjarta- og æðasjúkdóm valdið hjartadrepi eða heilaslagi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og verkun amlodipins við lífshættulega blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis).

Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu

Greint hefur verið frá blóðþrýstingslækkun, yfirlíði, heilablóðfalli, blóðkalíumhækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) hjá viðkvæmum einstaklingum, sérstaklega ef notuð eru fleiri en eitt lyf sem hafa áhrif á kerfið (sjá kafla 5.1). Tvöföld hömlun á renín-angiótensín-aldósterónkerfinu með því að gefa samhliða aliskiren og ACE-hemil eða angiótensín II viðtakablokka er þess vegna ekki ráðlögð. Ef meðferð sem tvöfaldar hömlun er talin bráðnauðsynleg, skal hún einungis fara fram undir eftirliti sérfræðings og með tíðu eftirliti með nýrnastarfsemi, blóðsöltum og blóðþrýstingi.

Hjartabilun

Gæta skal varúðar við notkun kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipins, hjá sjúklingum með hjartabilun, því þeir geta valdið aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauða.

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvik hjarta- og æðasjúkdóma og dauðsföll af völdum þeirra, vegna aliskirens hjá sjúklingum með hjartabilun (sjá kafla 5.1).

Gæta skal varúðar við notkun aliskiren hjá sjúklingum með hjartabilun sem eru á meðferð með furosemíði eða torasemíði (sjá kafla 4.5).

Hætta á lágþrýstingi með einkennum

Í eftirtöldum tilvikum getur komið fram lágþrýstingur með einkennum eftir að meðferð með Rasilamlo hefst:

- Hjá sjúklingum með verulega minnkað blóðrúmmál eða sjúklingum með saltaskort (t.d. þeim sem eru á stórum skömmtum af þvagræsilyfjum) eða
- Við samhliða notkun aliskirens og annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið.

Leiðréttu skal minnkað blóðrúmmál eða saltaskort áður en meðferð með Rasilamlo hefst, eða hefja meðferð undir nánú eftirliti læknis. Tíðni lágþrýstings var lág (0,2%) hjá sjúklingum með háþrýsting án fylgikvilla sem fengu meðferð með Rasilamlo í skammtíma samanburðarrannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum hefur aliskiren ekki verið rannsakað hjá háþrýstingssjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínín í sermi $\geq 150 \mu\text{mól/l}$ eða $1,70 \text{ mg/dl}$ hjá konum og $\geq 177 \mu\text{mól/l}$ eða $2,00 \text{ mg/dl}$ hjá körlum og/eða áætlaður GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$), sögu um himnuskiljun, nýrungaheilkenni eða nýrnaæðaháþrýsting. Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR $< 30 \text{ ml/mín./1,73 m}^2$).

Eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, skal gæta varúðar þegar Rasilamlo er gefið sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið skertri nýrnastarfsemi, svo sem blóðþurrð (t.d. vegna blóðmissis, verulegs eða langvarandi niðurgangs, langvarandi uppkasta o.s.frv.), hjartasjúkdóma, lifrarsjúkdóma, sykursýki eða nýrnasjúkdóma. Greint hefur verið frá bráðri nýrnabilun, sem gengur til baka þegar meðferð er hætt, hjá sjúklingum í áhættuhóp sem fengið hafa aliskiren eftir markaðssetningu þess. Ef fram koma einhver merki um nýrnabilun skal tafarlaust hætta meðferð með aliskireni.

Aukning kalíums í sermi hefur sést í tengslum við notkun aliskirens eftir markaðssetningu og hún getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja (NSAID). Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Skert lifrarstarfsemi

Helmingunartími amlodipíns er lengri og AUC-gildi eru hærri hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, engar skammtaleiðbeiningar liggja fyrir. Gæta skal varúðar við notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Ósæðar- og míturlokubrenslí, ofvaxtarhjärtavöðvakvilli með teppu

Eins og við á um önnur æðavíkkandi lyf, skal gæta varúðar hjá sjúklingum með ósæðar- eða míturlokubrenslí eða ofvaxtarhjärtavöðvakvilla með teppu.

Nýrnaslagæðarþrenslí

Engar klínískar rannsóknir með samanburðarhópi liggja fyrir varðandi notkun Rasilamlo hjá sjúklingum með nýrnaslagæðarþrenslí öðrum eða báðum megin eða sem eru með eitt nýra og nýrnaslagæðarþrenslí. Hins vegar, eins og við á um önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið, er aukin hætt á skertri nýrnastarfsemi, þar með talið bráðri nýrnabilun, þegar sjúklingar með nýrnaslagæðarþrenslí eru meðhöndlaðir með aliskireni. Því skal gæta varúðar hjá þessum sjúklingum. Ef nýrnabilun kemur fram skal hætta meðferð.

Bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúgur

Eftir markaðssetningu hafa komið fram bráðaofnæmisviðbrögð meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.8). Eins og fyrir önnur lyf sem verka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið kerfið, hefur verið greint frá ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þroti í andliti, vörum, koki og/eða tungu) hjá sjúklingum í meðferð með aliskireni.

Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs, í sumum tilvikum í kjölfar notkunar annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angíótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angíótensín viðtakablokka) (sjá kafla 4.8).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg þegar aliskiren var notað samhliða ACE hemlum og/eða angíótensín viðtakablokkum (sjá kafla 4.8).

Nauðsynlegt er að gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum með tilhneigingu til að fá ofnæmi.

Sjúklingar sem hafa áður fengið ofsabjúg geta verið í aukinni hættu á að fá ofsabjúg meðan á meðferð með aliskireni stendur (sjá kafla 4.3 og 4.8). Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er ávísað handa sjúklingum með sögu um ofsabjúg og hafa skal náið eftirlit með þeim sjúklingum meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8) einkum í upphafi meðferðarinnar.

Ef fram koma bráðaofnæmisviðbrögð eða ofsabjúgur skal tafarlaust hætta meðferð með Rasilamlo og veita viðeigandi meðferð og eftirlit þar til einkennin eru algerlega og endanlega horfin. Sjúklingum skal ráðlagt að upplýsa lækinn um öll einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, sérstaklega öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, þrota í andliti, útlimum, augum, vörum eða tungu. Ef tunga, raddfæri eða barkakýli verða fyrir áhrifum, skal gefa adrenalín. Að auki skal tryggja að öndunarvegurinn haldist opin.

Börn

Aliskiren er hvarfefni *P-glykópróteins* (P-gp) og hugsanlegt er að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað P-gp flutningskerfi fyrir lyf. Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfið verður þroskað (sjá kafla 5.2 og 5.3). Því má ekki nota Rasilamlo hjá börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri og ekki á að nota það hjá börnum á aldrinum 2 ára fram að 6 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr lyfjahvarfarannsókn á meðferð með aliskireni hjá 39 börnum með háþrýsting á aldrinum 6 ára fram að 18 ára (sjá kafla 4.8 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Upplýsingar um milliverkanir Rasilamlo

Engar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf hafa verið gerðar með Rasilamlo. Því eru í þessum kafla upplýsingar um milliverkanir við önnur lyf sem þekktar eru fyrir hvort virka efnið fyrir sig.

Samhliða notkun aliskirens og amlodipins veldur ekki mikilvægum breytingum á lyfjahvarfafræðilegri útsetningu við jafnvægi (AUC) og hámarksþéttu (C_{max}) hvorugs virka efnisins hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum.

Upplýsingar um milliverkanir aliskirens

Frábendingar (sjá kafla 4.3)

- Öflugir P-gp hemlar

Milliverkanarannsókn með stökum skammti hjá heilbrigðum einstaklingum hefur sýnt að ciclosporin (200 og 600 mg) eykur C_{max} fyrir aliskiren 75 mg um það bil 2,5-falt og AUC um það bil 5-falt. Vera má að aukningin sé meiri eftir því sem skammtar aliskirens eru stærri. Itraconazol (100 mg) eykur AUC fyrir aliskiren (150 mg) 6,5-falt og C_{max} 5,8-falt, hjá heilbrigðum einstaklingum. Því má ekki nota aliskiren og öfluga P-gp hemla samhliða (sjá kafla 4.3).

Samhliða notkun ekki ráðlögð (sjá kafla 4.2)

- Ávaxtasafi og drykkir sem innihalda plöntuútdrætti

Neysla ávaxtasafa með aliskireni olli minnkun á AUC og lækkun á C_{max} fyrir aliskiren. Samhliða notkun greipaldinsafa með aliskireni 150 mg olli 61% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun með aliskireni 300 mg olli 38% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Samhliða notkun appelsínusafa með aliskireni 150 mg olli 62% minnkun á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun eplasafa með aliskireni 150 mg olli 63% minnkun á AUC fyrir aliskiren. Þessi minnkun er líklega vegna hömlunar innihaldsefna ávaxtasafa á upptöku aliskirens í meltingarvegi sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporting Polypeptides). Þess vegna, sökum hættu á meðferðarbresti, skal ekki neyta ávaxtasafa með Rasilamlo. Áhrif drykkja sem innihalda plöntuútdrætti (þar með talið jurtate) á frásog aliskirens hafa ekki verið rannsökuð. Hins vegar er algengt að efni sem hugsanlega geta hamlað upptöku aliskirens, sem stjórnast af fjölpeptíðum sem flytja lífrænar anjónir, séu til staðar í ávöxtum, grænmeti og mörgum öðrum plöntuafurðum. Því skal ekki neyta drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate, samhliða Rasilamlo.

Tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með aliskireni, angiotensín II viðtakablokkum eða ACE-hemlum

Upplýsingar úr klínískri rannsókn hafa sýnt að tvöföld hömlun á renín-angiotensín-aldósterónkerfinu með samsettri meðferð með ACE-hemlum, angiotensín II viðtakablokkum eða aliskireni tengist hærri tíðni aukaverkana eins og blóðþrýstingslækkun, heilablóðfalli, blóðkalíumlækkun og skerðingu á nýrnastarfsemi (þ.m.t. bráðri nýrnabilun) samanborið við notkun á einu lyfi sem hamlar renín-angiotensín-aldósterónkerfinu (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.1).

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- P-gp milliverkanir

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Rifampicin, sem er hvati P-gp minnkaði aðgengi aliskirens um u.þ.b. 50% í klínískri rannsókn. Aðrir hvatar P-gp (jóhannesarjurt) geta dregið úr aðgengi aliskirens. Þrátt fyrir að þetta hafi ekki verið rannsakað fyrir aliskiren, er vitað að P-gp stjórnar einnig upptöku ýmissa hvarfefna í vefjum og að P-gp hemlar geta hækkað hlutfall þéttu milli vefja og plasma. Því má vera að P-gp hemlar auki þéttu í vefjum meira en í plasma. Tilhneiging til milliverkana við lyf á P-gp seti mun líklega ráðast af því hve mikil hömlun er á flutingskerfinu.

- *Í meðallagi öflugir P-gp hemlar*

Samhliða notkun ketoconazols (200 mg) og aliskirens (300 mg) olli 76% aukningu á AUC fyrir aliskiren og samhliða notkun verapamils (240 mg) og aliskirens (300 mg) olli 97% aukningu á AUC fyrir aliskiren. Búið er við að breyting á plasmabéttni aliskirens, þegar ketoconazol eða verapamil er til staðar, sé innan þeirra marka sem fram kæmu ef skammtur aliskirens væri tvöfaldaður. Allt að 600 mg skammtar af aliskireni, eða tvöfaldur ráðlagður hámarksmeðferðarskammtur, hafa þolast vel í klínískum samanburðarrannsóknum. Forklínískar rannsóknir gefa til kynna að samhliða notkun aliskirens og ketoconazols auki frásog aliskirens í meltingarvegi og dragi úr útskilnaði þess í galli. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða ketoconazoli, verapamili eða öðrum í meðallagi öflugum P-gp hemlum (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodaron).

- *Lyf sem hafa áhrif á þéttni kalíums í sermi*

Samhliða notkun annarra lyfja sem hafa áhrif á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, bólgueyðandi gigtarlyfja eða efna sem auka þéttni kalíums í sermi (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, kalíumuppbótar, saltauppbótar sem inniheldur kalíum, heparíns), getur orsakað aukningu kalíums í sermi. Ef samhliða lyfjagjöf með lyfi sem hefur áhrif á þéttni kalíums í sermi er talin nauðsynleg er ráðlegt að gæta varúðar.

- *Bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID)*

Eins og við á um önnur lyf sem hafa áhrif á renín-angiótensín kerfið, geta bólgueyðandi gigtarlyf dregið úr blóðþrýstingslækkandi áhrifum aliskirens. Hjá sumum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjúklingar með ofþornun og aldrið sjúklingar) getur aliskiren, notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, valdið frekari skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið hugsanlega bráðri nýrnabilun, sem yfirleitt gengur til baka. Því skal gæta varúðar þegar aliskiren er notað samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum, einkum hjá öldruðum sjúklingum.

- *Furosemíð og torasemíð*

Samhliða inntaka aliskirens og furosemíðs hafði engin áhrif á lyfjahvörf aliskirens en dró úr útsetningu fyrir furosemíði um 20-30% (áhrif aliskirens á furosemíð sem gefið er í vöðva eða í bláæð hafa ekki verið rannsökuð). Eftir endurtekna skammta af furosemíði (60 mg/sólarhring) gefnu samhliða aliskireni (300 mg/sólarhring) hjá sjúklingum með hjartabilun, minnkaði útskilnaður natríums í þvagi um 31% og þvagrúmmál um 24%, á fyrstu 4 klukkustundunum, samanborið við furosemíð eitt sér. Meðalþyngd sjúklinga sem fengu samhliða meðferð með furosemíði og 300 mg af aliskireni (84,6 kg) var meiri en þyngd sjúklinga sem fengu meðferð með furosemíði einu sér (83,4 kg). Minni breytingar á lyfjahvörfum og verkun furosemíðs komu fram þegar gefið var aliskiren 150 mg/sólarhring.

Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til þess að notaðir hafi verið stærri skammtar af torasemíði eftir samhliða notkun með aliskireni. Vitað er að útskilnaður torasemíðs um nýru stjórnað af flutningspróteinum sem flytja lífrænar anjónir (Organic Anion Transporters (OATs)). Aliskiren skilst að litlu leiti út um nýru og einungis 0,6% af skammti aliskirens koma fram í þvagi eftir inntöku (sjá kafla 5.2). Vegna þess að sýnt hefur verið fram á að aliskiren er hvarfefni fyrir fjölpeptíðið 1A2 sem flytur lífrænar anjónir (OATP1A2) (sjá milliverkanir við hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir (OATP)), er hins vegar hugsanlegt að aliskiren dragi úr útsetningu fyrir torasemíði í plasma með því að hafa áhrif á frásogsferilinn.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með bæði aliskireni og furosemíði eða torasemíði til inntöku er því mælt með að fylgst sé með verkun furosemíðs eða torasemíðs, þegar verið er að hefja og aðlaga meðferð með furosemíði, torasemíði eða aliskireni, til að koma í veg fyrir breytingar á rúmmáli utanfrumuvökva og hugsanlegar aðstæður þar sem blóðrúmmál er of mikið (volume overload) (sjá kafla 4.4).

- *Warfarin*

Áhrif aliskirens á lyfjahvörf warfarins hafa ekki verið metin.

- *Milliverkanir við fæðu*

Sýnt hefur verið fram á að máltíðir (fitusnaðar eða fituríkar) draga verulega úr frásogi aliskirens (sjá kafla 4.2). Fyrirliggjandi klínískar upplýsingar benda ekki til viðbótaráhrifa (additive effect) vegna mismunandi matartegunda og/eða drykkja. Hins vegar hefur hugsanleg minnkun á aðgengi aliskirens vegna þessara viðbótaráhrifa ekki verið rannsökuð og er því ekki hægt að útiloka hana. Forðast skal samhliða notkun aliskirens og ávaxtasafa eða drykkja sem innihalda plöntuútdrætti, þar með talið jurtate.

Engar milliverkanir

- Efnasambönd sem rannsökuð hafa verið í klínískum lyfjahvarfarannsóknum á aliskireni eru acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbid-5-mononitrat og hýdróklórtíazíð. Engar milliverkanir hafa komið fram.
- Notkun aliskirens samhliða metformini ($\downarrow 28\%$), amlodipini ($\uparrow 29\%$) eða cimetidini ($\uparrow 19\%$) orsakaði 20% til 30% breytingu á $C_{\max}$ eða AUC fyrir aliskiren. Þegar það var notað með atorvastatini, jókst AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren, við jafnvægi, um 50%. Samhliða notkun aliskirens hafði engin marktæk áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, metformins eða amlodipins. Því þarf ekki að aðlaga skammta aliskirens eða þessara lyfja sem notuð voru samhliða.
- Aliskiren getur dregið lítillega úr aðgengi digoxins og verapamils.

- *CYP450 milliverkanir*

Aliskiren hamlar ekki CYP450 ísóensímum (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 og 3A). Aliskiren örvar ekki CYP3A4. Því er ekki búist við að aliskiren hafi áhrif á altæka (systemic) útsetningu fyrir efnum sem hamla, örva eða umbrotna fyrir tilstilli þessara ensíma. Aliskiren umbrotnar aðeins lítillega fyrir tilstilli cytókróm P450 ensímanna. Því er ekki búist við milliverkunum vegna hömlunar eða örvunar CYP450 ísóensíma. Samt sem áður hafa CYP3A4 hemlar oft einnig áhrif á P-gp. Því má búast við aukinni útsetningu fyrir aliskireni meðan á samhliða meðferð með CYP3A4 hemlum, sem einnig hamla P-gp, stendur (sjá aðrar tilvísanir í P-gp í kafla 4.5).

- *P-gp hvarfefni eða vægir hemlar*

Engar mikilvægar milliverkanir við atenolol, digoxin, amlodipin eða cimetidin hafa komið fram. Þegar aliskiren (300 mg) var gefið ásamt atorvastatini (80 mg), jukust AUC og $C_{\max}$ fyrir aliskiren við jafnvægi, um 50%. Hjá rannsóknardýrum hefur verið sýnt fram á að P-gp hafi afgerandi áhrif á aðgengi aliskirens. Hvatar P-gp (jóhannesarjurt (jónsmessurunni, St John's wort, *hypericum perforatum*), rifampicin) gætu því dregið úr aðgengi aliskirens.

- *Hemlar fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir*

Forklínískar rannsóknir benda til þess að aliskiren geti verið hvarfefni fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir. Þess vegna er hugsanlegt að fram komi milliverkanir milli hemla fjölpeptíða sem flytja lífrænar anjónir og aliskirens við samhliða notkun (sjá milliverkanir við ávaxtasafa).

Upplýsingar um milliverkanir amlodipins

Áhrif annarra lyfja á amlodipin

Gæta skal varúðar við samhliða notkun

- *CYP3A4 hemlar*

Notkun amlodipins samtímis öflugum eða miðlungi öflugum CYP3A4 hemlum (próteasa hemlum, azól sveppalyfjum, makrólíðum svo sem erytrómýsini eða klaritrómýsini, verapamíli eða diltiazemi) getur aukið útsetningu fyrir amlodipini marktækt. Klínísk áhrif þessara breytinga á lyfjahvörfum geta verið meiri hjá öldruðum. Nauðsynlegt getur verið að fylgjast með sjúklingum og breyta skammtastærðum.

- *CYP3A4 hvatar*

Engin gögn liggja fyrir um áhrif CYP3A4-hvata á amlodipin. Samtímis notkun CYP3A4-hvata (t.d. rifampicín, *Hypericum perforatum*) getur leitt til minnkaðrar plasmáþéttni amlodipins. Gæta skal varúðar við samtímis notkun amlodipins og CYP3A4-hvata.

- *Greipaldinsafi*

Notkun amlodipins með greipaldini eða greipaldinsafa er ekki ráðlögð vegna þess að aðgengi getur aukist hjá sumum sjúklingum, sem veldur auknum blóðþrýstingslækkandi áhrifum.

- *Dantrolen (innrennsli)*

Vart hefur orðið við banvænt sleglatif og lost vegna hjartaáfalls í tengslum við hækkun kalíums í blóði eftir gjöf verapamils og dantrolens í æð hjá dýrum. Vegna hættu á hækkun kalíums í blóði er mælt með því að forðast samtímis gjöf kalsíumgangaloka svo sem amlodipins hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá illkynja háhita (malignant hyperthermia) og við meðhöndlun illkynja háhita.

Áhrif amlodipins á önnur lyf

- Blóðþrýstingslækkandi áhrif amlodipins bætast við blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja.
- Samhliða notkun endurtekinna 10 mg skammta af amlodipini og 80 mg af simvastatini olli 77% aukningu á útsetningu fyrir simvastatini samanborið við notkun simvastatins eins sér. Ráðlagt er að takmarka skammt simvastatins við 20 mg á sólarhring hjá sjúklingum á meðferð með amlodipini.

Engar milliverkanir

- Amlodipin hafði engin áhrif á lyfjahvörf atorvastatins, digoxins, warfarins eða ciclosporins í klíniskum rannsóknum á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Læknar sem ávísa Rasilamlo skulu fræða konur á barneignaraldri um hugsanlega áhættu á meðgöngu. Skipta skal yfir á leyfilega blóðþrýstingslækkandi meðferð fyrir fyrirhugaða þungun þar sem ekki á að nota Rasilamlo hjá konum sem ráðgera að verða þungaðar.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknaniðurstöður um notkun aliskirens á meðgöngu. Aliskiren hafði ekki fósturskemmandi áhrif hjá rottum eða kaninum (sjá kafla 5.3). Önnur efnasambönd sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið hafa tengst alvarlegum vansköpunum fósturs og nýburadauða. Eins og á við um öll lyf sem verka beint á renín-angiótensín-aldósterónkerfið ætti ekki að nota aliskiren á fyrsta þriðjungi meðgöngu og ekki má nota það á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi amlodipins á meðgöngutíma kvenna. Rannsóknir á æxlun hjá rottum hafa ekki sýnt neinar eiturvekanir nema seinkað got og lengri gottíma við skammta sem eru 50 falt stærri en ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Notkun á meðgöngu er eingöngu ráðlögð þegar enginn öruggari valkostur er til staðar og þegar sjúkdómurinn sjálfur veldur meiri hættu fyrir móðurina og fóstrið.

Rasilamlo ætti ekki að nota á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Ekki má nota Rasilamlo á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Ef þungun uppgötvast meðan á meðferð stendur, skal stöðva meðferð með Rasilamlo eins fljótt og hægt er.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort aliskiren og/eða amlodipin skiljast út í brjóstamjólk. Aliskiren skildist út í mjólk hjá mjólkandi rottum.

Þar sem ófullnægjandi/takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað aliskirens og amlodipín í mjólk hjá mönnum eða dýrum, er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann/ungbarnið. Notkun Rasilamlo er því ekki ráðlögð hjá konum sem eru með barn á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Rasilamlo.

Frjósemi

Engar klínískar upplýsingar um frjósemi liggja fyrir í tengslum við notkun Rasilamlo.

Tilkynnt hefur verið um afturkræfar lífefnafræðilegar breytingar í höfði sáðfruma hjá sumum sjúklingum sem hafa fengið kalsíumgangaloka. Klínískar niðurstöður varðandi hugsanleg áhrif amlodipíns á frjósemi eru ófullnægjandi. Í einni rannsókn á rottum komu í ljós áhrif á frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Engin áhrif á frjósemi komu fram hjá rottum við skammta sem námu allt að 250 mg/kg/sólarhring af aliskireni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Við akstur og notkun véla skal hafa í huga að stundum getur komið fram sundl eða þreyta við meðferð með Rasilamlo.

Amlodipín getur haft lítil eða væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef sjúklingar sem nota amlodipín finna fyrir sundli, höfuðverk, þreytu eða ógleði, getur hæfnin til að bregðast við verið skert.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Þær upplýsingar um öryggi Rasilamlo sem tilgreindar eru hér á eftir eru byggðar á klínískum rannsóknum á Rasilamlo og þekktum upplýsingum um öryggi hvors virka efnisins, aliskirens og amlodipíns, fyrir sig. Upplýsingar um öryggi Rasilamlo hjá sjúklingum 75 ára og eldri eru takmarkaðar.

Algengustu aukaverkanir Rasilamlo eru lágþrýstingur og bjúgur á útlimum. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins í Rasilamlo fyrir sig (aliskiren og amlodipín) og eru tilgreindar í töflunni yfir aukaverkanir gætu einnig komið fram við meðferð með Rasilamlo.

Aukaverkanir settar upp í töflu:

Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi reglu: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo eða við meðferð með öðru eða báðum virku innihaldsefnunum einum sér, eru tilgreindar í töflunni hér fyrir neðan. Fyrir aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með fleiri en einu af virku efnunum í samsetta lyfinu er hæsta tíðnin tilgreind í töflunni hér fyrir neðan.

Blód og eitlar	
Koma örsjaldan fyrir	Hvítfrumnafeð ^{am} , blóðflagnafæð ^{am}
Ónæmiskerfi	
Mjög sjaldgæfar	Bráðafnæmisviðbrögð ^a , ofnæmisviðbrögð ^a
Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisviðbrögð ^{am}
Efnaskipti og næring	
Koma örsjaldan fyrir	Blóðsykurshækkun ^{am}

Geðræn vandamál	
Sjaldgæfar	Svefnleysi ^{am} , skapsveiflur (þar með talið kvíði) ^{am} , þunglyndi ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ringlun ^{am}
Taugakerfi	
Algengar	Svefntruflanir ^{am} , höfuðverkur (sérstaklega í upphafi meðferðar) ^{am}
Sjaldgæfar	Skjálfti ^{am} , breytingar á bragðskyni ^{am} , yfirlið ^{am} , skert húðskyn ^{am} , náladofi ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Ofstæling ^{am} , úttaugakvilli ^{am}
Augu	
Sjaldgæfar	Sjóntruflanir (þar með talið tvísýni) ^{am}
Eyru og völundarhús	
Sjaldgæfar	Suð fyrir eyrum ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Svimi ^a
Hjarta	
Algengar	Sundl ^{a,am} , hjartsláttarónot ^{a,am} , bjúgur á útlimum ^{c,a,am*}
Koma örsjaldan fyrir	Hjartadrep ^{am} , hjartsláttartruflanir (þar með talið hægsláttur, sleglahraðsláttur og gáttatif) ^{am}
Æðar	
Algengar	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi ^{am} , lágþrýstingur ^{c,a,am}
Koma örsjaldan fyrir	Æðabólga ^{am}
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Sjaldgæfar	Mæði ^{a,am} , nefbólga ^{am} , hósti ^{a,am}
Meltingarfæri	
Algengar	Niðurgangur ^a , kviðverkir ^{am} , ógleði ^{a,am}
Sjaldgæfar	Uppköst ^{a,am} , meltingartruflun ^{am} , breyttar hægðavenjur (þar með talið niðurgangur og hægðatregða) ^{am} , munnþurrkur ^{am}
Koma örsjaldan fyrir	Brisbólga ^{am} , magabólga ^{am} , ofvöxtur tannholds ^{am}
Lifur og gall	
Koma örsjaldan fyrir	Lifrabólga ^{a,am} , gula ^{a,am} , aukning lifrarensíma (oftast í tengslum við gallteppu) ^{am}
Tíðni ekki þekkt	Lifarsjúkdómur ^{a,**} , lifrabilun ^{a,***}
Húð og undirhúð	
Sjaldgæfar	Verulegar aukaverkanir á húð, þar með talið Stevens Johnson heilkenni ^a , eitrunardrepos húðþekju ^a , áhrif á slímhúð í munni ^a , útbrot ^{a,am} , kláði ^{a,am} , ofsakláði ^{a,am} , hárlos ^{am} , purpuri ^{am} , upplitun húðar ^{am} , ofsviti ^{am} , útþot (exanthema) ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Ofsabjúgur ^a , húðroði ^a
Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaröðapot ^{am} , skinnflagningsbólga ^{am} , Stevens-Johnson heilkenni ^{am} , ofnæmisbjúgur ^{am} , ljósnæmi ^{am}
Stoðkerfi og stoðvefur	
Algengar	Liðverkir ^{a,am} , þroti á ökkulum ^{am}
Sjaldgæfar	Vöðvaverkir ^{am} , vöðvakrampar ^{am} , bakverkur ^{am}
Nýru og þvagfæri	
Sjaldgæfar	Bráð nýrnabilun ^a , skert nýrnastarfsemi ^a , truflun á þvaglátum ^{am} , næturþvaglát ^{am} , tíðari þvaglát ^{am}
Æxlunarfæri og brjóst	
Sjaldgæfar	Getuleysi ^{am} , brjóstastækkun hjá körlum ^{am}

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Þreyta ^{am}
Sjaldgæfar	Brjóstverkur ^{am} , þröttleysi ^{am} , verkur ^{am} , lasleiki ^{am}
Rannsóknaniðurstöður	
Algengar	Blóðkalíumhækkun ^a
Sjaldgæfar	Aukning lifrarensíma ^a , þyngdaraukning ^{am} , þyngdartap ^{am}
Mjög sjaldgæfar	Lækkun á hemóglóbíní ^a , lækkun á hematókrít ^a , aukið magn kreatíníns í blóði ^a
Tíðni ekki þekkt	Blóðnatríumlækkun

^c Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með Rasilamlo;

^a Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með aliskireni einu sér;

^{am} Aukaverkanir sem komið hafa fram við meðferð með amlodipini einu sér;

* Bjúgur á útlimum er þekkt skammtaháð aukaverkun amlodipins sem einnig hefur verið greint frá í tengslum við meðferð með aliskireni eftir markaðssetningu þess. Sú aukaverkun Rasilamlo sem oftast var greint frá í klínískum rannsóknum var bjúgur á útlimum, og kom fram sjaldnar eða jafnoft og eftir samsvarandi skammta amlodipins en oftast en við notkun aliskirens;

** Einstök tilvik lifrarsjúkdóma með klínískum einkennum og vísbendingum úr rannsóknum sem benda til alvarlegri vanstarfsemi lifrar.

*** Þar með talið eitt tilvik „svæsinnar lifrabilunar“ sem greint var frá eftir markaðssetningu, þar sem ekki er hægt að útiloka orsakatengsl við aliskiren.

Viðbótarupplýsingar um hvort virka innihaldsefnið fyrir sig

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá vegna hvors virka innihaldsefnisins fyrir sig gætu einnig verið aukaverkanir Rasilamlo, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum.

Aliskiren

Lýsing á völdum aukaverknaða:

Ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmisviðbrögð og ofsabjúgur, hafa komið fram við meðferð með aliskireni.

Í klínískum samanburðarrannsóknum komu ofsabjúgur og ofnæmisviðbrögð mjög sjaldan fram við meðferð með aliskireni en tíðnin var sambærileg við meðferð með lyfleysu eða samanburðarlyfi.

Einnig hefur verið greint frá tilvikum um ofsabjúg eða einkennum sem benda til ofsabjúgs (þrota í andliti, á vörum, hálsi og/eða í tungu) eftir markaðssetningu. Þó nokkrir þessara sjúklinga höfðu áður fengið ofsabjúg eða einkenni sem bentu til ofsabjúgs sem í sumum tilvikum tengdust notkun annarra lyfja sem geta valdið ofsabjúg, þar með talið blokka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið (ACE hemla eða angiótensín viðtakablokka).

Greint hefur verið frá ofsabjúg eða viðbrögðum sem líkjast ofsabjúg, eftir markaðssetningu, þegar aliskiren var gefið samhliða ACE hemlum og/eða angiótensín viðtakablokkum.

Einnig hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum, þar með talið bráðafnæmisviðbrögðum, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.4).

Ef fram koma einhver einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða/ofsabjúgs (einkum öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á útlimum, í augum, á vörum og/eða í tungu, sundl) skulu sjúklingar hætta meðferð og hafa samband við lækni (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá liðverkjum eftir markaðssetningu lyfsins. Í sumum tilvikum komu þeir fram sem hluti af ofnæmisviðbrögðum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá skertri nýrnastarfsemi og tilvikum bráðrar nýrnabilunar hjá sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Rannsóknaniðurstöður

Í klínískum samanburðarrannsóknum voru sjaldan orsakatengsl milli klínískt mikilvægra breytinga á stöðluðum rannsóknaviðmiðum og notkunar aliskirens. Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háþrýsting hafði aliskiren engin klínískt mikilvæg áhrif á heildarkólesteról, HDL-kólesteról (high density lipoprotein cholesterol), þriglýseríða skv. mælingu á fastandi maga, glúkósu skv. mælingu á fastandi maga eða þvagsýru.

Hemóglóbín og hematókrít: Fram kom lítilsháttar lækkun á hemóglóbíni og hematókrít (meðaltalsminnkun u.þ.b. 0,05 mmól/l og 0,16 rúmmálsprósent, tilgreint í sömu röð). Enginn sjúklingur hætti í meðferð vegna blóðleysis. Þessi áhrif koma einnig fram við notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið, t.d. ACE hemlar og angiótensín viðtakablokkar.

Kalíum í sermi: Aukning á þéttni kalíums í sermi hefur komið fram við meðferð með aliskireni og getur aukist enn frekar við samhliða notkun annarra lyfja sem verka á renín-angiótensín-aldósterónkerfið eða bólgueyðandi gigtarlyfja. Ef samhliða gjöf er talin nauðsynleg er ráðlagt, samkvæmt hefðbundnu vinnulagi, að meta reglulega nýrnastarfsemi þar með talið að mæla blóðsölt í sermi.

Börn

Samkvæmt takmörkuðum upplýsingum um öryggi sem liggja fyrir úr rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6-17 ára með háþrýsting, er tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum talinn vera svipaður og komið hefur fram hjá fullorðnum með háþrýsting. Eins og við á um aðra blokkar á renín-angiótensín-aldósterónkerfið er höfuðverkur algeng aukaverkun hjá börnum á meðferð með aliskireni.

Amlodipín

Í einstaka tilvikum hefur verið tilkynnt um utanstrýtuheilkenni (extrapyramidal syndrome).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Engin reynsla er af ofskömmtnun Rasilamlo. Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnunar Rasilamlo myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens og amlodipíns.

Líklegasta birtingarmynd ofskömmtnunar aliskirens myndi vera lágþrýstingur, sem tengist blóðþrýstingslækkandi verkun aliskirens.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að mikil ofskömmtnun amlodipíns geti valdið mikilli útlægri æðavíkkun og hugsanlega hraðslætti vegna þess. Greint hefur verið frá umtalsverðum og líklega langvinnum lágþrýstingi allt að og þar með talið losti sem reyndist banvænt, eftir meðferð með amlodipíni.

Meðferð

Ef fram kemur lágþrýstingur með einkennum vegna Rasilamlo, skal hefja stuðningsmeðferð.

Klínískt marktækur lágþrýstingur vegna ofskömmtnar amlodipíns krefst þess að veittur sé virkur stuðningur við hjarta- og æðakerfið, þar á meðal títt eftirlit með hjartastarfsemi og öndun, hækka skal undir útlimum og fylgjast með vöðvarúmmáli og þvagmagni.

Gagnlegt getur verið að nota æðþrengjandi lyf til að ná aftur upp æðþani (vascular tone) og blóðþrýstingi, að því gefnu að ekki séu til staðar frábendingar fyrir notkun þess. Gjöf kalsíumglúkónats í bláæð gæti komið að gagni við að snúa við áhrifum af lokun kalsíumganga.

Í sumum tilvikum getur verið þess virði að reyna magaskolun. Sýnt hefur verið fram á að gjöf lyfjakola handa heilbrigðum sjálfboðaliðum, allt að tveimur klst. eftir inntöku amlodipíns 10 mg, dregur úr frásogshraða amlodipíns.

Vegna þess að amlodipín er að stórum hluta bundið próteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að gagni.

Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, var úthreinsun við skilun lítil (<2% af úthreinsun eftir inntöku). Því er skilun ekki fullnægjandi til að meðhöndla of mikla útsetningu fyrir aliskireni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf með verkun á renínangiótensín-kerfið, renín hemlar, ATC-flokkur: C09XA53

Rasilamlo sameinar tvö blóðþrýstingslækkandi lyf með samleggjandi verkun, til að ná stjórn á blóðþrýstingi hjá sjúklingum með háþrýsting af óþekktri orsök. Aliskiren tilheyrir flokki lyfja sem hefur beina hömlun á renín og amlodipín tilheyrir flokki kalsíumgangaloka.

Rasilamlo

Notkun samsettrar meðferðar með aliskireni og amlodipíni er tilkomin vegna verkunar þessara tveggja lyfja á mismunandi en samleggjandi kerfi sem stjórna blóðþrýstingi. Kalsíumgangalokar koma í veg fyrir flæði kalsíums í sléttar vöðvafrumur í æðaveggjum og koma þannig í veg fyrir samdrátt sléttra vöðvafruma og æðasamdrátt. Renínhemlar bæla ensímvirgni reníns og hindra þar með myndun angiótensíns II, sem er áhrifamesta sameindin í renín-angiótensín-aldósterónkerfinu. Angiótensín II veldur æðasamdrætti og endurupptöku natríums og vatns. Þannig hefur amlodipín bein hamlandi áhrif á æðasamdrátt og dregur úr viðnámi æða, á meðan aliskiren hamlar einnig æðasamdrætti með því að stjórna myndun angiótensíns II auk þess að færa jafnvægi vatns og natríums nær því magni sem nauðsynlegt er til að blóðþrýstingur sé eðlilegur. Samsett verkun aliskirens og amlodipíns á þessa tvo aðal þætti sem stjórna blóðþrýstingi (æðasamdrátt og blóðþrýstingslækkandi áhrif fyrir tilstilli renín-angiótensín-aldósterónkerfisins) hefur meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en einlyfjameðferð.

Rasilamlo var rannsakað í fjölda rannsókna með samanburði við virkt lyf og lyfleysu og í langtíma rannsóknum sem í tóku þátt 5.570 sjúklingar með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting (lagbilsþrýsting á bilinu 90 mmHg til 109 mmHg).

Notkun Rasilamlo einu sinni á sólarhring, hjá sjúklingum með háþrýsting sem ekki hafði náðst stjórn á með meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig, veitti skammtaháða, klínískt marktæka lækun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi.

Rasilamlo olli meiri lækun á blóðþrýstingi eftir einnar viku meðferð en meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig þegar það var notað handa sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi blóðþrýstingslækkun með annaðhvort aliskireni eða amlodipíni og því sem næst hámarksáhrif komu fram eftir fjögurra vikna meðferð.

Í rannsókn hjá 820 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 300 mg af aliskireni, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 18,0/13,1 mmHg, sem var tölfræðilega marktækt meiri lækkun en af meðferð með aliskireni 300 mg einu sér. Samsetningin í skammtinum 300 mg/5 mg leiddi einnig til tölfræðilega marktækt meiri blóðþrýstingslækkunar en meðferð með 300 mg af aliskireni einu sér. Hjá undirhópi 584 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 7,9/4,8 mmHg fyrir 300/5 mg styrkleikann og 11,7/7,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við aliskiren 300 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsókna).

Í rannsókn hjá 847 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 10 mg af amlodipini, leiddi samsetning aliskirens/amlodipins 150 mg/10 mg og 300 mg/10 mg til lækkunar á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 11,0/9,0 mmHg og 14,4/11,0 mmHg, tilgreint í sömu röð, sem var tölfræðilega meiri lækkun en af meðferð með amlodipini 10 mg einu sér. Hjá undirhópi 549 sjúklinga olli samsetning aliskirens/amlodipins viðbótarlækkun á meðalslagbils-/lagbilsþrýstingi um 4,0/2,2 mmHg fyrir 150/10 mg styrkleikann og 7,6/4,7 mmHg fyrir 300/10 mg styrkleikann, samanborið við amlodipin 10 mg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsókna).

Í rannsókn hjá 545 slembiröðuðum sjúklingum sem ekki svöruðu á fullnægjandi hátt meðferð með 5 mg af amlodipini, leiddi samsetningin aliskiren 150 mg/amlodipin 5 mg til meiri lækkunar á blóðþrýstingi en hjá þeim sjúklingum sem voru áfram á amlodipini 5 mg.

Í slembiraðaðri, tvíblindri, fjölþátta rannsókn með samanburði við lyfleysu og í samhliða hópum, sem stóð yfir í 8 vikur, hjá 1.688 slembiröðuðum sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting olli meðferð með Rasilamlo, í skömmtum frá 150 mg/5 mg til 300 mg/10 mg, skammtaháðri, klínískt mikilvægri meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/14,0 mmHg til 23,9/16,5 mmHg, tilgreint í sömu röð, samanborið við 15,4/10,2 mmHg fyrir aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg fyrir amlodipin 10 mg og 6,8/5,4 mmHg fyrir lyfleysu hjá sjúklingum með meðalblóðþrýsting í upphafi 157,3/99,7 mmHg. Þetta var tölfræðilega marktækt samanborið við lyfleysu og aliskiren fyrir allar skammtastærðir. Blóðþrýstingslækkunin vegna samsetningarinnar hélst allar þær 24 klukkustundir sem liðu milli skammta. Hjá undirhópi 1.069 sjúklinga olli Rasilamlo meðalblóðþrýstingslækkun (slagbils-/lagbils-) um á bilinu 20,6/13,6 mmHg til 24,2/17,3 mmHg (undirhópurinn samanstóð af sjúklingum sem ekki höfðu verið með frávík í blóðþrýstingsmælingum, skilgreind sem breyting á slagbilsþrýstingi um ≥ 10 mmHg við upphaf eða lok rannsókna).

Öryggi Rasilamlo hefur verið metið í rannsóknum sem stóðu í allt að eitt ár.

Áhrif Rasilamlo á dánartíðni af öllum orsökum og af völdum hjarta- og æðasjúkdóma og á fjölda tilvika hjarta- og æðasjúkdóma og á skemmdir á marklíffærum eru ekki þekkt enn sem komið er.

Meira en 2.800 sjúklingar hafa fengið meðferð með Rasilamlo í klínískum rannsóknum sem lokið er, þar með talið 372 sjúklingar sem fengu meðferð í eitt ár eða lengur. Heildartíðni aukaverkana (adverse experience) af meðferð með Rasilamlo í allt að 300 mg/10 mg skömmtum var svipuð og af meðferð með hvoru virka efninu fyrir sig. Ekki komu í ljós nein tengsl milli tíðni aukaverkana og kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls, kynþáttar eða þjóðernis. Engar nýjar aukaverkanir komu sérstaklega fram við meðferð með Rasilamlo til viðbótar við þær sem vitað er að tengjast virku innihaldsefnunum hverju fyrir sig. Í tvíblindri, slembiraðari rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 1.688 sjúklingum með vægan eða í meðallagi alvarlegan háþrýsting, hættu 1,7% sjúklinga, sem fengu Rasilamlo, meðferðinni vegna klínískra aukaverkana samanborið við 1,5% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Aliskiren

Aliskiren, sem er ekki peptíð og er virkt eftir inntöku, hefur öfluga, sértæka og beina hömlun á renín í mönnum.

Með því að hamla ensíminu renín, hamlar aliskiren renín-angiotensín-aldósterónkerfinu við upptök, með því að hindra umbreytingu angiotensínógens í angiotensín I og draga úr þéttni angiotensíns I og angiotensíns II. Á meðan önnur lyf sem hafa hamlandi áhrif á renín-angiotensín-aldósterónkerfið (ACE hemlar og angiotensín II viðtakablokkar) valda svörun sem felst í aukinni renínvirkni í plasma, dregur aliskiren úr renínvirkni í plasma hjá sjúklingum með háþrýsting um u.þ.b. 50-80%. Samsvarandi minnkun kom fram þegar aliskiren var notað ásamt öðrum blóðþrýstingslækkandi efnum. Klínískt mikilvægi mismunar á áhrifum á renínvirkni í plasma er, enn sem komið er, ekki þekkt.

Háþrýstingur

Þegar aliskiren var gefið sjúklingum með háþrýsting í skömmtunum 150 mg eða 300 mg einu sinni á sólarhring, varð viðvarandi, skammtaháð lækkun bæði á slagbils- og lagbilsþrýstingi allan þann tíma, þ.e. 24 klst., sem leið milli skammta (ávinningur var enn til staðar snemma morguns) og meðaltalsgildi hlutfalls mestu og minnstu lagbilssvörunar var allt að 98% við 300 mg skammt. 85 til 90% af hámarks blóðþrýstingslækkandi verkun kom fram eftir 2 vikur. Blóðþrýstingslækkandi verkun hélst við langtímameðferð og var óháð aldri, kyni, líkamsþyngdarstuðli og þjóðerni. Aliskiren hefur verið rannsakað hjá 1.864 sjúklingum 65 ára og eldri og 426 sjúklingum 75 ára og eldri.

Rannsóknir á meðferð með aliskireni einu sér hafa sýnt blóðþrýstingslækkandi verkun sem er sambærileg við aðra flokka blóðþrýstingslækkandi lyfja þ.a.m. ACE hemla og angiotensín viðtakablokka. Samanborið við þvagræsilyf (hýdróklórtíazíð) lækkaði 300 mg skammtur af aliskireni slagbils-/lagbilsþrýsting um 17,0/12,3 mmHg samanborið við 14,4/10,5 mmHg eftir 25 mg skammt af hýdróklórtíazíði, eftir 12 vikna meðferð.

Gerðar hafa verið rannsóknir á samsettri meðferð þar sem aliskireni er bætt við þvagræsilyfið hýdróklórtíazíð og betablokkann atenolol. Þessar samsetningar þoldust vel. Aliskiren olli viðbótar blóðþrýstingslækkandi verkun þegar því var bætt við meðferð með hýdróklórtíazíði.

Verkun og öryggi meðferðar sem byggist á aliskireni var borið saman við meðferð sem byggist á ramiprili í rannsókn á jafngildi (non-inferiority) sem stóð yfir í 9 mánuði hjá 901 öldruðum sjúklingi (≥ 65 ára) með slagbilsháþrýsting af óþekktri orsök. Gefið var aliskiren 150 mg eða 300 mg á sólarhring eða ramipril 5 mg eða 10 mg á sólarhring, í 36 vikur ásamt valfrjálsri viðbótarmeðferð með hýdróklórtíazíði (12,5 mg eða 25 mg) í viku 12 og amlodipini (5 mg eða 10 mg) í viku 22. Á 12 vikna tímabilinu lækkaði meðferð með aliskireni einu sér slagbils-/lagbilsþrýsting um 14,0/5,1 mmHg, samanborið við 11,6/3,6 mmHg hjá þeim sem fengu ramipril, sem er í samræmi við að aliskiren sé jafnvirkt (non-inferior) og ramipril við skammtana sem valdir voru og munurinn á slagbils- og lagbilsþrýstingi var tölfræðilega marktækur. Þolanleiki var sambærilegur á milli meðferðarhópanna, en oftast var greint frá hósta hjá þeim sem fengu ramipril en þeim sem fengu aliskiren (14,2% samanborið við 4,4%) á meðan niðurgangur var algengari hjá þeim sem fengu aliskiren en þeim sem fengu ramipril (6,6% samanborið við 5,0%).

Í rannsókn sem stóð yfir í 8 vikur hjá 754 öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) og háöldruðum sjúklingum (30% ≥ 75 ára) með háþrýsting ollu 75 mg, 150 mg og 300 mg skammtar af aliskireni tölfræðilega marktækt meiri lækkun á blóðþrýstingi (bæði slagbils og lagbils) en lyfleysa. Ekki komu fram aukin blóðþrýstingslækkandi áhrif af 300 mg af aliskireni samanborið við 150 mg af aliskireni. Allir þrír skammtarnir þoldust vel bæði hjá öldruðum og háöldruðum sjúklingum.

Engar vísbendingar hafa komið fram um lágþrýsting eftir fyrsta skammt og engin áhrif á hjartsláttarhraða hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir í klínískum samanburðarrannsóknum. Mjög lágur blóðþrýstingur kom sjaldan (0,1%) fram hjá sjúklingum sem voru með háþrýsting án fylgikvilla og voru eingöngu meðhöndlaðir með aliskireni. Lágþrýstingur var einnig sjaldgæfur (<1%) meðan á samsettri meðferð með öðrum blóðþrýstingslækkandi lyfjum stóð. Þegar meðferð var hætt varð blóðþrýstingurinn smám saman, á nokkrum vikum, sá sami og í upphafi og engar vísbendingar voru um skyndilega hækkun (rebound effect) blóðþrýstings eða renínvirkni í plasma.

Í rannsókn sem stóð yfir í 36 vikur hjá 820 sjúklingum með vanstarfsemi vinstri slegils ásamt blóðþurrð (ischemic left ventricular dysfunction), komu ekki fram neinar breytingar á sleglum, metið með rúmmáli vinstri slegils við lok slagbils, vegna aliskirens samanborið við lyfleysu til viðbótar við aðra meðferð.

Samanlögð tíðni dauðsfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, sjúkrahúsinnlagna vegna hjartabilunar, endurtekinna hjartaáfalla, heilaslags og skyndidauða, í þeim tilvikum sem endurlífgun hafði tekist, var svipuð hjá þeim sem fengu aliskiren og þeim sem fengu lyfleysu. Hinsvegar var tíðni blóðkalíumlækkunar, lágþrýstings og vanstarfsemi nýrna marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu aliskiren en þeim sem fengu lyfleysu.

Lagt var mat á aliskiren með tilliti til ávinnings á hjarta og æðar og/eða nýru, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 8.606 sjúklingum með sykursýki tegund 2 og langvarandi nýrnasjúkdóm (sýnt fram á með próteinmigu og/eða GFR <60 ml/mín/1,73 m²) með hjarta- og æðasjúkdóm eða ekki. Hjá flestum sjúklingunum var góð stjórn á slagæðablóðþrýstingi í upphafi. Meginendapunkturinn var samsettur úr fylgikvillum á hjarta, æðar og nýru.

Í rannsókninni var aliskiren 300 mg borið saman við lyfleysu þegar því var bætt við hefðbundna meðferð sem fólst í meðferð með annaðhvort ACE hemli eða angíótensín viðtakablokka. Rannsókninni var hætt fyrr en ætlað var vegna þess að ólíklegt var að þátttakendurnir hefðu ávinning af meðferð með aliskireni. Endanlegu niðurstöðurnar úr rannsókninni bentu til þess að áhættuhlutfallið fyrir meginendapunktinn væri 1,097, lyfleysu í hag (95,4% öryggismörk: 0,987; 1,218; tvíhliða p=0,0787). Að auki kom fram aukin tíðni aukaverkana hjá þeim sem fengu aliskiren samanborið við þá sem fengu lyfleysu (38,2% samanborið við 30,3%). Einkum kom fram aukin tíðni skertrar nýrnastarfsemi (14,5% samanborið við 12,4%), blóðkalíumhækkunar (39,1% samanborið við 29,0%), lágþrýstings-tengdra tilvika (19,9% samanborið við 16,3%) og heilaslags sem var úrskurðað sem endapunktur (3,4% samanborið við 2,7%). Aukning á tíðni heilaslags var meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Lagt var mat á aliskiren 150 mg (aukið í 300 mg ef þoldist) sem bætt var við hefðbundna meðferð, í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 1.639 sjúklingum með skert útfallsbrot (ejection fraction) sem lagðir voru inn á sjúkrahús vegna bráðrar hjartabilunar (af flokki III-IV samkvæmt flokkun New York Heart Association) sem voru blóðaflræðilega stöðugir við grunnlínu. Aðalendapunktur var andlát vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða endurinnlögn á sjúkrahús vegna hjartabilunar innan 6 mánaða. Aðrir endapunktar voru metnir innan 12 mánaða.

Rannsóknin sýndi engan ávinning af aliskireni þegar það var gefið til viðbótar við hefðbundna meðferð við bráðri hjartabilun og aukna hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki. Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að áhrif aliskirens séu ómarktæk með áhættuhlutfalli upp á 0,92 (95% öryggisbil: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren samanborið við lyfleysu). Greint var frá mismunandi áhrifum af meðferð með aliskireni á heildardánartíðni innan 12 mánaða háð stigi sykursýkinnar. Hjá undirhóp sjúklinga með sykursýki var áhættuhlutfallið 1,64 lyfleysu í hag (95% öryggisbil: 1,15-2,33), á meðan áhættuhlutfallið hjá undirhóp sjúklinga sem ekki voru með sykursýki var 0,69 aliskireni í hag (95% öryggisbil: 0,50-0,94); p -gildi fyrir milliverkun = 0,0003. Aukin tíðni blóðkalíumhækkunar (20,9% samanborið við 17,5%), skerðingar á nýrnastarfsemi/nýrnabilunar (16,6% samanborið við 12,1%) og lághrýstings (17,1% samanborið við 12,6%) kom fram hjá hópnum sem fékk aliskiren samanborið við lyfleysu og tíðnin var hærri hjá sjúklingum með sykursýki.

Áhrif aliskirens á dánartíðni og hjarta og æðasjúkdóma eru enn ekki þekkt.

Engar upplýsingar um langtíma virkni aliskirens liggja fyrir sem stendur hjá sjúklingum með hjartabilun

Raflifeðlisfræði hjartans

Ekki var greint frá neinum áhrifum á QT-bilið í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi, þar sem notast var við hefðbundna og Holter hjartarafríttun.

Amlodipin

Virka innihaldsefnið amlodipin í Rasilamlo kemur í veg fyrir að kalsíumjónir komist yfir himnur inn í slétta vöðva í hjarta og æðum. Blóðþrýstingslækkandi verkun amlodipins verður vegna beinna slakandi áhrifa á slétta vöðva í æðum, sem dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og blóðþrýstingi. Upplýsingar úr rannsóknum benda til þess að amlodipin bindist bæði við bindiset dihydropyridins og bindiset sem ekki binda dihydropyridin.

Samdráttarferli í hjartavöðva og sléttum vöðvum í æðum eru háð flutningi kalsíumjóna utan frumna inn í þessar frumur um sértæk jónagöng.

Eftir gjöf ráðlagðra skammta handa sjúklingum með háþrýsting veldur amlodipin æðavíkkun sem hefur í för með sér lækkun blóðþrýstings í útafliggjandi og uppréttri stöðu. Þessari lækkun blóðþrýstings fylgir ekki marktæk breyting á hjartsláttarhraða eða plasmaþéttni adrenvirkra efna við langvarandi notkun lyfsins.

Plasmaþéttni er í gagnkvæmu samræmi við áhrif hjá bæði ungum og öldruðum sjúklingum.

Hjá háþrýstingssjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi leiddu ráðlagðir skammtar amlodipins til minni æðamótstöðu í nýrum og til aukinnar gauklasíunar og virks plasmaflæðis um nýru, án breytinga á síunarhlutanum eða próteinmigu.

Eins og við á um aðra kalsíumgangaloka hafa blóðaflfræðilegar mælingar á hjartastarfsemi í hvíld og við álag (eða hröðun með gervigangráði) hjá sjúklingum með eðlilega sleglastarfsemi sem fengið hafa meðferð með amlodipini, yfirleitt sýnt smávegis aukningu hjartaútfalls án marktækra áhrifa á dP/dt eða á lokaþrýsting lagbils í vinstri slegli eða rúmmál í vinstri slegli. Í blóðaflfræðilegum rannsóknum hefur amlodipin ekki tengst neikvæðum áhrifum á samdráttarkraft hjartans þegar það er notað á ráðlögðu skammtabili handa heilbrigðum dýrum eða mönnum, jafnvel þegar það hefur verið notað samhliða betablokkum handa mönnum.

Amlodipin hefur hvorki áhrif á virkni gúlps- og hnallarhnúts (sinoatrial nodal function) né á leiðni milli gátta og slegla hjá heilbrigðum dýrum og mönnum. Í klínískum rannsóknum þar sem sjúklingum með annað hvort háþrýsting eða hjartaöng var gefið amlodipin ásamt betablokkum komu ekki fram nein áhrif á mæligildi hjartalínurits.

Amlodipin hefur sýnt gagnleg klínísk áhrif hjá sjúklingum með langvarandi áreynslubundna hjartaöng, æðakrampahjartaöng og kransæðasjúkdóm sem hefur verið staðfestur með æðamyndatöku.

Notkun hjá sjúklingum með hjartabilun

Nota skal kalsíumgangaloka, þar með talið amlodipin, með varúð hjá sjúklingum með hjartabilun því þeir geta aukið hættu á hjarta- og æðasjúkdómum og dauðsföllum af völdum þeirra.

Notkun hjá sjúklingum með háþrýsting

Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á sjúkdómum – dauðsföllum (morbidity-mortality) sem kallast ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) var gerð til að bera nýrri meðferðir: amlodipin 2,5-10 mg/sólarhring (kalsíumgangalokar) eða lisinopril 10-40 mg/sólahring (ACE hemill) sem fyrsta valkost meðferðar, saman við meðferð með þvagræsilyfi af flokki tíazíða, clortalidon 12,5-25 mg/sólarhring við vægum eða í meðallagi alvarlegum háþrýstingi.

Samtals 33.357 sjúklingum með háþrýsting á aldrinum 55 ára eða eldri var slembiraðað og fylgt eftir í að meðaltali 4,9 ár. Sjúklingarnir voru með að minnsta kosti einn viðbótar áhættuþátt fyrir kransæðasjúkdómum, þar með talið: sögu um hjartadrep eða heilaslag (>6 mánuðum áður en þeir hófu þátttöku í rannsókninni) eða skráða sögu um aðra hjarta- og æðasjúkdóma vegna æðakölkunar (samtals 51,5%), sykursýki af tegund 2 (36,1%), HDL (high density lipoprotein) kólesteról <35 mg/dl eða <0,906 mmól/l (11,6%), ofvöxt í vinstri slegli sem greindur hefur verið með hjartalínuriti eða hjartaómun (20,9%), reykingar (21,9%).

Aðalendapunkturinn var samsettur úr banvænum kransæðasjúkdómi eða hjartadrepi sem ekki leiddi til dauða. Enginn marktækur munur var á aðalendapunkti milli meðferðar sem grundvallaðist á amlodipini og meðferðar sem grundvallaðist á clortalidoni: áhættuhlutfall (RR – risk ratio) 0,98 95% öryggismörk (0,90-1,07) $p=0,65$. Á meðal aukaendapunkta var tíðni hjartabilunar (hluti af samsettum sameinuðum endapunkti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma) marktækt hærri hjá þeim sem fengu amlodipin samanborið við þá sem fengu clortalidon (10,2% samanborið við 7,7%), áhættuhlutfall 1,38, 95% öryggismörk [1,25-1,52] $p<0,001$). Hinsvegar var enginn marktækur munur á dauðsföllum af öllum orsökum milli þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á amlodipini og þeirra sem fengu meðferð sem grundvallaðist á clortalidoni, áhættuhlutfall 0,96 95% öryggismörk [0,89-1,02] $p=0,20$.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rasilamlo hjá öllum undirhópum barna við háþrýstingi af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Aliskiren

Frásög

Við frásög eftir inntöku næst hámarksplasmaþéttni aliskirens eftir 1-3 klst. Heildaraðgengi aliskirens er u.þ.b. 2-3%. Fituríkar máltíðir minnka C_{max} um 85% og AUC um 70%. Við jafnvægi minnka fitusnauðar máltíðir C_{max} um 76% og AUC_{0-tau} um 67% hjá sjúklingum með háþrýsting. Jafnvægi í plasmaþéttni næst á innan við 5-7 dögum þegar lyfið er gefið einu sinni á sólarhring og plasmaþéttni við jafnvægi er u.þ.b. 2 sinnum meiri en við upphafsskammt.

Flutningskerfi

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) reyndist vera helsta útflæðiskerfið sem átti þátt í frásogi aliskirens í þörmum og útskilnaði þess í galli í forklínískum rannsóknum.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er meðaltal dreifingarrúmmáls við jafnvægi u.þ.b 135 lítrar, sem bendir til þess að aliskiren dreifist umtalsvert utan æðakerfis. Próteinbinding aliskirens í plasma er í meðallagi mikil (47-51%) og óháð þéttinni.

Umbrot og brotthvarf

Meðalhelmingunartími er u.þ.b. 40 klst. (á bilinu 34-41 klst.). Brotthvarf aliskirens er að mestu leiti á óbreyttu formi í hægðum (78%). U.þ.b. 1,4% af heildarskammti eftir inntöku umbrotna. Umbrotið verður fyrir tilstilli CYP3A4 ensímsins. U.þ.b. 0,6% af skammtinum finnast í þvagi eftir inntöku. Eftir gjöf í bláæð er meðal plasmaúthreinsun u.þ.b. 9 l/klst.

Línulegt samband

Útsetning fyrir aliskireni jókst meira en í réttu hlutfalli við aukningu skammtsins. Eftir stakan skammt, á skammtabilinu 75 til 600 mg, leiðir 2-földun á skammti til ~2,3-faldrar aukningar á AUC og 2,6-faldrar aukningar á C_{max} . Við jafnvægi getur ólínuleg útsetning verið meira áberandi. Ekki er þekkt hvað veldur því að útsetningin sé ólínuleg. Hugsanlegt er að orsökina sé mettun flutningskerfanna á frásogsstað eða á útskilnaðarleiðinni um lifur og gall.

Börn

Í rannsókn á lyfjahvörfum aliskirens hjá 39 börnum á aldrinum 6 til 17 ára með háþrýsting sem fengu 2 mg/kg eða 6 mg/kg skammta af aliskireni á sólarhring sem kynni (3,125 mg/töflu), voru mæligildi lyfjahvarfa svipuð og hjá fullorðnum. Niðurstöður rannsóknarinnar bentu ekki til þess að aldur, líkamsþyngd eða kyn hafi nein marktæk áhrif á altæka útsetningu fyrir aliskireni (sjá kafla 4.2).

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn á MDR1 vef úr mönnum benti til aldurs og vefjaháðs mynsturs á þroska MDR1 (P-gp) flutningskerfisins. Mikill breytileiki kom fram milli einstaklinga á tjáningarmagni mRNA (allt að 600 falt). Tjáning MDR1 mRNA í lifur var tölfræðilega marktækt minni í sýnum úr fósturum, nýburum og ungbörnum fram að 23 mánaða aldri.

Ekki er hægt að ákvarða við hvaða aldur flutningskerfin eru orðin þroskuð. Það er hugsanlegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil hjá börnum með óþroskað MDR1 (P-gp) kerfi (sjá kaflann „Flutningskerfi“ hér fyrir framan og kafla 4.2, 4.4 og 5.3).

Amlodipin

Frásög

Eftir inntöku ráðlagðra skammta af amlodipini einu sér næst hámarksþéttni amlodipins í plasma á 6-12 klst. Áætlað er að heildaraðgengi sé 64% til 80%. Fæðuneysla hefur ekki áhrif á aðgengi amlodipins.

Dreifing

Dreifingarrúmmál er um það bil 21 l/kg. Í *in vitro* rannsóknum á amlodipini hefur verið sýnt fram á að um það bil 97,5% af lyfinu í blóðrásinni eru bundin plasmapróteínum.

Umbrot og brotthvarf

Amlodipin umbrotnar mikið (um það bil 90%) í lifur, í óvirk umbrotsefni. 10% af upphafsefninu og 60% af umbrotsefnunum skiljast út í þvagi.

Brotthvarf amlodipins úr plasma verður í tveimur köflum og lokahelmingunartími brotthvarfs er um það bil 30 til 50 klst. Jafnvægisþéttni í plasma næst eftir samfellda notkun í 7-8 daga.

Línulegt samband

Lyfjahvörf amlodipins eru línuleg á skammtabilinu 5 mg til 10 mg.

Aliskiren/amlodipin

Eftir inntöku Rasilamlo næst miðgildi hámarksplasmaþéttni innan 3 klukkustunda fyrir aliskiren og 8 klukkustunda fyrir amlodipin. Hraði og magn frásogs Rasilamlo hjá þeim sem eru fastandi, er svipað og fyrir aliskiren og amlodipin gefið hvort fyrir sig. Ekki hefur verið gerð jafngildisrannsókn fyrir Rasilamlo eftir að nýtt hefur verið léttar máltíðar.

Niðurstöður úr rannsókn á áhrifum fæðu, þar sem gefin var hefðbundin fiturík máltíð með töflu með stöðluðu samsetningunni 300 mg/10 mg, sýndu að neysla fæðu dregur úr hraða og magni frásogs aliskirens úr töflunni með stöðluðu samsetningunni í svipuðu umfangi og þegar aliskiren er gefið eitt sér. Neysla fæðu hafði engin áhrif á lyfjahvörf amlodipins í töflunni með stöðluðu samsetningunni sem er í samræmi við það þegar lyfið er gefið eitt sér.

Sérstakir sjúklingahópar

Aliskiren

Aliskiren er áhrifarík blóðþrýstingslækkandi meðferð, einu sinni á sólarhring, hjá fullorðnum sjúklingum, án tillits til kyns, aldurs, líkamsþyngdarstuðuls og kynþáttar.

AUC er 50% hærra hjá öldruðum (>65 ára) en hjá yngri einstaklingum. Kyn, þyngd og kynþáttur hafa engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf aliskirens.

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á mismunandi háu stigi. Hlutfallsleg gildi AUC og C_{max} fyrir aliskiren hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi voru á bilinu 0,8 til 2 föld þau gildi hjá heilbrigðum einstaklingum, eftir gjöf eins skammts og við jafnvægi. Ekki var fylgni á milli þessara breytinga sem komu fram og þess hversu alvarleg skerðing nýrnastarfseminnar var. Ekki þarf að aðlagða upphafsskammt aliskirens hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4). Ekki er ráðlagt að nota aliskiren hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) <30 ml/mín./1,73 m²).

Lagt var mat á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð. Inntaka staks 300 mg skammts af aliskireni tengdist smávægilegum breytingum á lyfjahvörfum aliskirens (innan við 1,2 föld breyting á C_{max} ; allt að 1,6 föld aukning á AUC) samanborið við samsvarandi heilbrigða einstaklinga. Tímasetning blóðskilunar hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf aliskirens hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Ef meðferð með aliskireni er talin nauðsynleg hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi á blóðskilunarmeðferð, er því ekki ástæða til að breyta skömmtum hjá þessum sjúklingum. Hins vegar er notkun aliskirens ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjahvörf aliskirens breyttust ekki marktækt hjá sjúklingum með vægan til alvarlegan lifrarsjúkdóm. Því þarf ekki að breyta upphafsskammti aliskirens hjá sjúklingum með vægt til alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Amlodipin

Sá tími sem það tekur að ná hámarksþéttni amlodipins í plasma er svipaður hjá ungum og öldruðum sjúklingum. Hjá öldruðum sjúklingum er tilhneiging til hægari úthreinsunar amlodipins sem leiðir til stækkunar AUC og lengri helmingunartíma brotthvarfs. Stækkun AUC og lenging helmingunartíma brotthvarfs hjá sjúklingum með hjartabilun var eins og búast mátti við fyrir aldurshópinn í þessari rannsókn (sjá kafla 4.4).

Gerð hefur verið þýðisrannsókn á lyfjahvörfum hjá 74 börnum á aldrinum 1 árs til 17 ára (með 34 sjúklingum á aldrinum 6 til 12 ára og 28 sjúklingum á aldrinum 13 til 17 ára) með háþrýsting, sem fengu amlodipin 1,25 mg til 20 mg gefið annaðhvort einu sinni eða tvisvar á sólarhring. Hjá börnum 6 til 12 ára og hjá unglingum 13-17 ára er dæmigerð úthreinsun eftir inntöku (CL/F) 22,5 og 27,4 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá körlum og 16,4 og 21,3 l/klst., tilgreint í sömu röð, hjá konum. Mikill breytileiki á útsetningu milli einstaklinga kom fram. Niðurstöður sem greint var frá hjá börnum yngri en 6 ára eru takmarkaðar.

Skert nýrnastarfsemi hefur ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf amlodipins.

Mjög takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun amlodipins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er úthreinsun amlodipins hægari, sem leiðir til um það bil 40-60% aukningar AUC. Því skal gæta varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aliskiren

Krabbameinsvaldandi áhrif voru metin í rannsókn á rottum sem stóð yfir í 2 ár og rannsókn á erfðabreyttum músum sem stóð yfir í 6 mánuði. Engin krabbameinsvaldandi áhrif komu fram. Eitt tilfelli eitilæxlis í ristli og eitt tilfelli eitilkrabbameins í botnristli (caecum) hjá rottum við skammta sem voru 1.500 mg/kg/sólarhring voru ekki tölfræðilega marktæk. Þrátt fyrir að þekkt sé að aliskiren geti hafi ertandi áhrif voru öryggismörk fyrir menn við 300 mg skammta, í rannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum, talin viðunandi þegar þau voru 9-11-föld á grundvelli þéttni í hægðum en 6-föld á grundvelli þéttni í slímhúð í samanburði við 250 mg/kg/sólarhring í rannsókninni á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum.

Aliskiren hafði engin stökkbreytandi áhrif í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum. Í rannsóknunum fólust *in vitro* rannsóknir á bakteríu- og spendýrafrumum og *in vivo* mat á rottum.

Rannsóknir á eiturverkunum á æxlun með aliskireni gáfu engar vísbendingar um eiturverkanir á fóturvísi/fóstur eða vanskapandi áhrif, við skammta allt að 600 mg/kg/sólarhring, hjá rottum og 100 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Hjá rottum höfðu skammtar allt að 250 mg/kg/sólarhring ekki áhrif á frjósemi og þroska fyrir og eftir fæðingu. Skammtarnir hjá rottum og kaninum leiddu til almennrar útsetningar sem var 1-4 sinnum og 5 sinnum stærri, tilgreint í sömu röð, en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum (300 mg).

Lyfjafræðilegar rannsóknir á öryggi, leiddu ekki í ljós neinar aukaverkanir á miðtaugakerfið, öndun eða hjarta- og æðastarfsemi. Niðurstöður úr eitrunarrannsóknum eftir endurtekna skammta hjá dýrum voru í samræmi við þekkt, staðbundin, ertandi áhrif eða væntanleg lyfjafræðileg áhrif aliskirens.

Rannsóknir á ungum dýrum

Rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 8 dögum eftir fæðingu í 4 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Há bráð dánartíðni (innan nokkurra klukkustunda) og alvarlegt sjúkrahlutfall (morbidity) kom fram við 100 og 300 mg/kg/sólarhring (2,3 og 6,8 faldur ráðlagður hámarsskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi), ekki var hægt að sýna fram á neina dánarorsök og tilvikin komu fram án einkenna eða fyrirboðaeinkenna. Hlutfall banvæns skammts sem er 100 mg/kg/sólarhring og marka um engin skaðleg áhrif (NOAEL) sem eru 30 mg/kg/sólarhring er lægra en búist var við.

Önnur rannsókn á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var gerð hjá ungum rottum 14 dögum eftir fæðingu í 8 vikur með aliskireni í skömmtunum 30, 100 eða 300 mg/kg/sólarhring. Síðkominn dauði varð við 300 mg/kg/sólarhring (8,5 faldur ráðlagður hámarksskammtur hjá mönnum á grundvelli mg/m² þar sem gert er ráð fyrir 60 kg fullorðnum sjúklingi) en ekki var hægt að sýna fram á dánarorsök.

Hjá þeim ungu rottum sem lifðu af komu ekki fram nein áhrif á hegðun eða æxlunargetu.

Útsetning fyrir aliskireni í plasma (AUC) hjá 8 sólarhringa gömlum rottum var því sem næst 4 falt hærri en hjá 14 sólarhringa gömlum rottum við 100 mg/kg/sólarhring. Útsetning fyrir aliskireni í plasma hjá 14 sólarhringa gömlum rottum var 85 til 387 falt hærri en hjá 64 sólarhringa gömlum, fullorðnum rottum.

Gerð var rannsókn á stökum skammti hjá ungum rottum 14, 21, 24, 28, 31 eða 36 sólarhringum eftir fæðingu. Engin dánartíðni eða verulegar eiturverkanir komu fram. Útsetning í plasma var um það bil 100 falt hærri hjá 14 sólarhringa gömlum rottum og 3 falt hærri hjá 21 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur.

Gerð var rannsókn á verkunarmáta til að rannsaka tengsl milli aldurs, útsetningar fyrir aliskireni og þroska MDR1 og OATP2 tjáningar hjá rottum. Niðurstöðurnar sýndu að fylgni var á milli þróunarbreytingar á útsetningu fyrir aliskireni og einstaklingsbundnum þroska flutningspróteina í ásgörn, lifur, nýrum og heila.

Lagt var mat á lyfjahlvörf aliskirens hjá 8 til 28 sólarhringa gömlum rottum eftir gjöf aliskirens 3 mg/kg í bláæð. Úthreinsun aliskirens jókst með aldri. Úthreinsun hjá 8 til 14 sólarhringa gömlum rottum var svipuð en á þessum aldri var úthreinsun einungis um það bil 23% af úthreinsun hjá 21 sólarhringa gömlum rottum og 16% af úthreinsun hjá 28 sólarhringa gömlum rottum.

Þessar niðurstöður benda til þess að of mikil útsetning fyrir aliskireni (>400 falt hærri hjá 8 sólarhringa gömlum rottum samanborið við fullorðnar rottur) og miklar bráðar eiturverkanir hjá ungum rottum séu af völdum óþroskaðs MDR1, sem bendir til þess að hjá börnum með óþroskað MDR1 sé mögulegt að útsetning fyrir aliskireni verði of mikil (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Amlodipin

Upplýsingar um öryggi amlodipins eru vel staðfestar, bæði klínískt og ekki (non-clinically).

Eiturverkun á æxlun

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum og músum hefur orðið vart við seinkun gots, lengingu hríða og minni lifun unga við skammta u.þ.b. 50 sinnum stærri en hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, í mg/kg.

Skert frjósemi

Engin áhrif sáust á frjósemi hjá rottum sem fengu amlodipin (karldýr í 64 daga og kvendýr í 14 daga fyrir mökun) í skömmtum allt að 10 mg/kg/dag (8 sinnum* hámarks ráðlagður skammtur hjá mönnum, 10 mg sé miðað við mg/m²). Í annarri rannsókn, þar sem karlkyns rottur fengu amlodipin besilat í 30 daga í skömmtum sambærilegum við skammta hjá mönnum í mg/kg, varð vart við lækkuð gildi eggbússtýrihormóns (follicle-stimulating hormone, FSH) og testósteróns í plasma, auk minnkaðrar þéttni sáðfrumna og minni fjölda þroskaðra sáðfrumna og Sertoli frumna.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Engin merki sáust um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum og músum sem fengu amlodipin í fæðu í tvö ár í styrk sem dugði til að gefa dagsskammta sem námu 0,5, 1,25 og 2,5 mg/kg/dag. Hæsti styrkurinn (sem hjá músum var svipaður og hámarks ráðlagður klínískur skammtur, 10 mg sé miðað við mg/m², en hjá rottum tvisvar sinnum* stærri) var nálægt hæsta skammti sem þoldist hjá músum, en ekki hjá rottum.

Í rannsóknum á stökkbreytandi áhrifum komu ekki í ljós nein áhrif sem tengdust lyfinu, hvorki á gen né litninga.

*Miðað við að líkamsþyngd sjúklings sé 50 kg

Rasilamlo

Forklínískar rannsóknir á öryggi hafa sýnt að samsetning aliskirens og amlodipins þoldist vel hjá rottum. Niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum eftir inntöku hjá rottum, sem stóðu í 2 og 13 vikur, voru í samræmi við þær sem gerðar voru fyrir aliskiren og amlodipin þegar hvort virka efnið var notað fyrir sig. Engar nýjar eiturverkanir eða aukinn alvarleiki eiturverkana sem tengdust öðru hvoru virka efni kom fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristölluð sellulósa

Crospovidon

Povidon

Magnesiumsterat

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Hýprómellósa

Macrogol

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

PVC/PCTFE – Ál þynnur:

18 mánuðir

PA/Ál/PVC – Ál þynnur:

18 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarráðstafanir við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE (polyclorotrifluoroetylen)/ - Ál dagatalsþynnur:

Stakar pakkningar innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur

Fjölpakkningar innihalda 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

PVC/PCTFE (polyclorotrifluoroetylen)/ - Ál þynnur:

Stakar pakkningar innihalda 30 eða 90 töflur

Stakskammtapakkningar (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 56x1 töflu

Fjölpakkningar með stökum skömmtum (rifgataðar stakskammtaþynnur) innihalda 98x1 töflu (2 öskjur með 49x1 töflu)

PA/Ál/PVC - Ál dagatalsþynnur:

Stakar pakkningar innihalda 14, 28 eða 56 töflur

Fjölpakkningar innihalda 98 töflur (2 öskjur með 49 töflum) og 280 töflur (20 öskjur með 14 töflum)

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/043-056

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. apríl 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Markaðsleyfishafi skal leggja fram samantektir um öryggi lyfsins í samræmi við skilyrði sem koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR / ASKJA FYRIR STAKSKAMMTA
PAKKNINGAR (rifgötuð stakskammtapynna)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
56x1 tafla
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/001	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/010	14 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/002	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/011	28 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/003	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/004	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/012	56 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/007	56x1 tafla (PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/005	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/006	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49 töflur.
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49x1 töflu.
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum sem hver inniheldur 14 töflur.
Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/013	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/008	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/009	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/014	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 öskjur með 49) töflur.
Fjölpakkning sem inniheldur 280 (20 öskjur með 14) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/013	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/008	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/009	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/014	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**
EINUNGIS DAGATALSÞYNNUR**1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA (PCTFE)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/5 mg töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR / ASKJA FYRIR STAKSKAMMTA
PAKKNINGAR (rifgötuð stakskammtapynna)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
56x1 tafla
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/015	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/024	14 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/016	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/025	28 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/017	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/018	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/026	56 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/021	56x1 tafla (PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/019	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/020	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49 töflur.
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49x1 töflu.
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum sem hver inniheldur 14 töflur.
Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/027	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/022	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/023	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/028	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 öskjur með 49) töflur.
Fjölpakkning sem inniheldur 280 (20 öskjur með 14) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/027	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/022	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/023	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/028	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**
EINUNGIS DAGATALSÞYNNUR**1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA (PCTFE)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 150 mg/10 mg töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR / ASKJA FYRIR STAKSKAMMTA
PAKKNINGAR (rifgötuð stakskammtaþynna)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
56x1 tafla
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/029	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/038	14 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/030	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/039	28 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/031	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/032	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/040	56 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/035	56x1 tafla (PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/033	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/034	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49 töflur.
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49x1 töflu.
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum sem hver inniheldur 14 töflur.
Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/041	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/036	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/037	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/042	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 öskjur með 49) töflur.
Fjölpakkning sem inniheldur 280 (20 öskjur með 14) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/041	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/036	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/037	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/042	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**
EINUNGIS DAGATALSÞYNNUR**1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA (PCTFE)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/5 mg töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ASKJA FYRIR STAKAR PAKKNINGAR / ASKJA FYRIR STAKSKAMMTA
PAKKNINGAR (rifgötuð stakskammtaþynna)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

14 töflur
28 töflur
30 töflur
56 töflur
56x1 tafla
90 töflur
98 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/043	14 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/052	14 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/044	28 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/053	28 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/045	30 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/046	56 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/054	56 töflur (PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/049	56x1 tafla (PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/047	90 töflur (PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/048	98 töflur (PVC/PCTFE þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (ÁN „BLUE BOX“)

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðaðar töflur

Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49 töflur.
Hluti af fjölpakkningu með 2 öskjum sem hvor inniheldur 49x1 töflu.
Hluti af fjölpakkningu með 20 öskjum sem hver inniheldur 14 töflur.
Má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/055	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/050	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/051	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/056	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGA (MEÐ „BLUE BOX“)****1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem aliskiren hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem amlodipin besylat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Filmuhúðaðar töflur

Fjölpakkning sem inniheldur 98 (2 öskjur með 49) töflur.
Fjölpakkning sem inniheldur 280 (20 öskjur með 14) töflur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/686/055	98 töflur (2x49, PA/Ál/PVC þynnur)
EU/1/11/686/050	98 töflur (2x49x1, PVC/PCTFE stakskammtaþynnur)
EU/1/11/686/051	280 töflur (20x14, PVC/PCTFE þynnur)
EU/1/11/686/056	280 töflur (20x14, PA/Ál/PVC þynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUR (PVC/PCTFE EÐA PA/ÁI/PVC)**
EINUNGIS DAGATALSÞYNNUR**1. HEITI LYFS**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmhúðaðar töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Mánudagur
Þriðjudagur
Miðvikudagur
Fimmtudagur
Föstudagur
Laugardagur
Sunnudagur

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
RIFGÖTUÐ STAKSKAMMTAÐYNNA (PCTFE)**

1. HEITI LYFS

Rasilamlo 300 mg/10 mg töflur
Aliskiren/amlodipin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur

Aliskiren/amlodipin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rasilamlo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rasilamlo
3. Hvernig nota á Rasilamlo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rasilamlo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rasilamlo og við hverju það er notað

Upplýsingar um Rasilamlo

Rasilamlo inniheldur tvö virk efni sem nefnast aliskiren og amlodipin. Bæði efnin hjálpa til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi (háþrýstingi).

Aliskiren er renínhemill. Það minnkar það magn angíótensíns II sem líkaminn getur myndað. Angíótensín II veldur því að æðarnar dragast saman, sem hækkar blóðþrýsting. Þegar magn angíótensíns II minnkar slaknar á æðunum, sem lækkar blóðþrýsting.

Amlodipin tilheyrir flokki lyfja sem nefnist kalsíumgangalokar og hjálpar til við að ná stjórn á háum blóðþrýstingi. Amlodipin veldur því að æðarnar víkka og það slaknar á þeim, sem lækkar blóðþrýsting.

Hár blóðþrýstingur eykur álag á hjarta og slagæðar. Ef þetta ástand varir lengi getur það leitt til skemmda á æðum í heila, hjarta og nýrum og getur leitt til heilaslags, hjartabilunar, hjartaáfalls eða nýrnabilunar. Með því að lækka blóðþrýsting niður í eðlileg gildi dregur úr hættu á þessum sjúkdómum.

Við hverju Rasilamlo er notað

Rasilamlo er notað til meðferðar við of háum blóðþrýstingi hjá sjúklingum þegar ekki hefur náðst nægilega mikil stjórn á blóðþrýstingi með annað hvort aliskireni einu sér eða amlodipini einu sér.

2. Áður en byrjað er að nota Rasilamlo

Ekki má nota Rasilamlo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aliskireni eða amlodipini, einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6), eða fyrir öðrum lyfjum sem eru afleiður dihydropyridina (kallast kalsíumgangalokar).
- ef þú hefur fundið fyrir eftirtöldum gerðum ofsabjúgs (öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu):
 - ofsabjúg við notkun aliskirens
 - arfgengum ofsabjúg
 - ofsabjúg án þekktrar ástæðu
- frá þriðja til níunda mánaðar meðgöngu
- ef þú notar eitthvert eftirtalinna lyfja
 - ciclosporin (lyf sem notað er við líffæraígræðslur til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eða við öðrum sjúkdómum, t.d. iktsýki eða ofnæmishúðbólgu)
 - itraconazol (lyf sem notað er við sveppasýkingum)
 - kínidín (lyf sem notað er til að laga hjartsláttartruflanir)
- ef þú ert með sykursýki eða skerta nýrnastarfsemi og ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemli t.d. enalapril, lisinopril, ramiprileða
 - angíótensín II viðtakablokka t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan
- ef sjúklingurinn er yngri en 2 ára
- ef þú ert með mjög lágan blóðþrýsting
- ef þú ert með lost, þar með talið hjartalost
- ef þú ert með þrengingu í ósæðarloku í hjarta (ósæðarþröng)
- ef þú ert með hjartabilun eftir brátt hjartaáfall

Ef eitthvað af framangreindu á við skaltu ekki nota Rasilamlo og ráðfæra þig við lækinn.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Rasilamlo er notað:

- ef þú ert með uppköst eða niðurgang eða ef þú ert að nota þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun)
- ef þú hefur fengið ofsabjúg (öndunarerfiðleika eða kyngingarerfiðleika, eða þroti í andlit, á hendur og fætur, kringum augu, í varir og/eða tungu). Ef þetta á sér stað skaltu hætta að nota Rasilamlo og hafa samband við lækinn
- ef þú ert á meðferð með lyfi af öðrum hvorum eftirtalinna flokka lyfja sem notuð eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting:
 - ACE hemli, t.d. enalapril, lisinopril, ramiprileða
 - angíótensín II viðtakablokka, t.d. valsartan, telmisartan, irbesartan
- ef þú ert með sykursýki (háan blóðsykur)
- ef þú ert með hjartasjúkdóm
- ef þú ert á saltsnauðu mataræði
- ef þvagmagn hefur minnkað verulega í 24 klukkustundir eða lengur og/eða ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm (t.d. þarft á skilunarmeðferð að halda) eða þrengingu eða lokun í slagæðum sem flytja blóð til nýrnanna
- ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi mun lækinn huga vandlega hvort Rasilamlo henti þér og hann gæti viljað hafa náði eftirlit með þér
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm (skerta lifrastarfsemi)
- ef þú ert með nýrnaslagæðarþrengsli (þrenging í blóðæðunum sem liggja til annars eða beggja nýrnanna)
- ef þú ert með alvarlega hjartabilun (hjartasjúkdómur sem veldur því að hjartað getur ekki dælt nægu blóði um líkamann)

Hugsanlegt er að læknirinn rannsaki nýrnastarfsemi, mæli blóðþrýsting og magn blóðsalta (t.d. kalíums) með reglulegu millibili.

Sjá einnig upplýsingar í kaflanum „Ekki má nota Rasilamlo“.

Börn og unglingar

Rasilamlo er ætlað til notkunar hjá fullorðnum.

Ekki má nota Rasilamlo handa börnum frá fæðingu fram að 2 ára aldri. Ekki á að nota það handa börnum frá 2 ára fram að 6 ára aldri og ekki er ráðlegt að nota það handa börnum og unglingum frá 6 ára fram að 18 ára aldri.

Aldraðir

Hjá meirihluta sjúklinga 65 ára eða eldri hefur 300 mg skammtur af aliskiren ekki meiri blóðþrýstingslækkandi áhrif en 150 mg skammtur.

Notkun annarra lyfja samhliða Rasilamlo

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum frá því ef þú ert að nota eftirtalin lyf:

- angíótensín II viðtakablokka eða ACE-hemil (sjá einnig upplýsingar undir „Ekki má nota Rasilamlo“ og „Varðarorð og varúðarreglur“)
- lyf til að lækka blóðþrýsting, þvagræsilyf (lyf sem notuð eru til að auka þvagmyndun), sérstaklega kalíumsparandi lyf, kalíumuppbót, saltauppbót sem inniheldur kalíum eða heparín
- ketoconazol, lyf sem notað er við sveppasýkingum
- verapamil, lyf sem notað er til að lækka blóðþrýsting, til að laga hjartsláttartruflanir eða meðhöndla hjartaöng.
- claritromycin, telitromycin, erytromycin sem eru sýklalyf og notuð við sýkingum
- amiodaron, lyf sem notað er við hjartsláttartruflunum
- atorvastatin, lyf sem notað er við of háu kólesteróli
- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota)
- flogaveikilyf (t.d. karbamazepín, fenobarbítal, fenytoín, fosfenytoín, primidon)
- rifampicín, lyf sem notað er til að koma í veg fyrir sýkingar eða til meðferðar við sýkingum
- jóhannesarjurt (jónsmessurunni, *hypericum perforatum*), náttúrulyf sem notað er við vægu þunglyndi
- ákveðin tegund verkjalyfja sem kallast bólgueyðandi gigtarlyf (sérstaklega notuð hjá sjúklingum eldri en 65 ára)
- díltíazem, lyf sem notað er við hjartasjúkdómum
- ritonavír, lyf sem notað er við veirusýkingum

Vera má að læknirinn þurfi að breyta skömmtum og/eða grípa til annarra varúðarráðstafana ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- furosemíð eða torasemíð, sem tilheyra flokki lyfja sem nefnast þvagræsilyf og notuð eru til að auka þvagmyndun og einnig við ákveðnum hjartasjúkdómi (hjartabilun) eða við bjúg (þrota)
- sum lyf við sýkingum, svo sem ketoconazol

Notkun Rasilamlo með mat eða drykk

Þú skalt forðast að taka þetta lyf með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda efni úr jurtum (þar með talið jurtate).

Meðganga

Þungaðar konur mega ekki nota lyfið (sjá kaflann Ekki má nota Rasilamlo). Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur, skaltu strax hætta að nota það og hafa samband við lækinn. Við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun yfirleitt ráðleggja þér að hætta að nota Rasilamlo áður en þú verður þunguð og mun ráðleggja þér að nota önnur lyf í staðinn fyrir Rasilamlo. Ekki er ráðlagt að nota Rasilamlo snemma á meðgöngu, og ekki má nota það eftir þriðja mánuð meðgöngu því það getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir barnið ef það er notað eftir þriðja mánuð meðgöngu.

Brjóstagið

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti eða ert við það að hefja brjóstagið. Ekki er mælt með notkun Rasilamlo handa mæðrum sem eru með barn á brjósti og vera má að læknirinn velji aðra meðferð handa þér ef þú vilt hafa barn á brjósti, sérstaklega ef barnið er nýfætt eða er fyrirburi.

Akstur og notkun véla

Amlodipin, annað virka efnið í Rasilamlo getur valdið sundli og syfju. Ef þú finnur fyrir þessum einkennum skaltu hvorki aka né nota tæki eða vélar.

3. Hvernig nota á Rasilamlo

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um og ekki nota meira en ráðlagða skammta. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi

Venjulegur skammtur af Rasilamlo er ein tafla á sólahring.

Áhrifin á blóðþrýstinginn koma fram innan 1 viku og hámarksáhrif koma fram eftir um það bil 4 vikur. Ef ekki hefur náðst stjórn á blóðþrýstingnum eftir 4 til 6 vikur má vera að læknirinn breyti skammtinum.

Notkun lyfsins

Gleypa skal töfluna í heilu lagi með vatni. Lyfið á að taka ásamt léttri máltíð einu sinni á sólahring, helst alltaf á sama tíma sólahringsins. Þú skalt forðast að taka lyfið með ávaxtasafa og/eða drykkjum sem innihalda efni úr jurtum (þar með talið jurtate). Meðan á meðferðinni stendur getur verið að læknirinn breyti skömmtunum hjá þér eftir því hversu mikil áhrifin á blóðþrýstinginn eru.

Ef notaður er stærri skammtur af Rasilamlo en mælt er fyrir um

Ef þú hefur fyrir slysi tekið inn of margar Rasilamlo töflur skaltu tafarlaust ráðfæra þig við lækni. Þú gætir þurft á lækniáðstoð að halda

Ef gleymist að nota Rasilamlo

Ef gleymist að nota lyfið skal taka það inn strax og eftir því er munað og taka síðan næsta skammt á venjulegum tíma. Ef þú manst ekki eftir að skammtur hafi gleymst fyrr en daginn eftir skaltu einfaldlega taka næstu töflu á venjulegum tíma. **Ekki á að tvöfalda skammt (taka tvær töflur í einu) til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.**

Ekki hætta að taka lyfið, jafnvel þótt þér líði vel nema læknirinn hafi ráðlagt þér það.

Þeir sem eru með of háan blóðþrýsting eru oft einkennalausir. Mörgum getur liðið alveg eðlilega. Það er mjög mikilvægt að þú notir þetta lyf nákvæmlega eins og læknirinn hefur mælt fyrir um, til þess að ná sem bestum árangri og draga úr hættu á aukaverkunum. Mættu í reglulegt eftirlit hjá læknum jafnvel þó þér líði vel.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Yfirlið og/eða svimi sem tengist lágum blóðþrýstingi getur komið fram í upphafi meðferðar með Rasilamlo. Ef þetta kemur fram skaltu **tafarlaust** láta lækinn vita.

Eins og við á um samsetningar tveggja virkra efna, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir vegna hvors innihaldsefnis fyrir sig. Aukaverkanir sem áður hefur verið greint frá við meðferð með öðru hvoru virka innihaldsefninu (aliskiren og amlodipin) í Rasilamlo og taldar eru upp hér fyrir neðan geta komið fram við meðferð með Rasilamlo.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar:

Nokkrir sjúklingar hafa fengið þessar alvarlegu aukaverkanir. **Ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram, skaltu láta lækinn strax vita:**

- Alvarleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti) (*sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum*).
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð með einkennum svo sem útbrotum, kláða, þrota í andliti, vörum eða tungu, öndunarerfiðleikum, sundli (*mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum*).
- Ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag eða gulnun húðar og augna (geta verið einkenni lifrarsjúkdóms) (*tíðni ekki þekkt*).

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lágur blóðþrýstingur
- þroti, þar með talið þroti á höndum, ökkum eða fótum (bjúgur á útlimum)
- niðurgangur
- liðverkir
- mikið magn kalíums í blóði
- sundl
- syfja
- höfuðverkur
- hitaroði í andliti og/eða á hálsi
- kviðverkir
- ógleði
- þreyta
- hjartsláttarónot (þú finnur fyrir hjartslætti þínum)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- útbrot (þetta geta einnig verið merki um ofnæmisviðbrögð eða ofsabjúg – sjá „Mjög sjaldgæfar“ aukaverkanir hér á eftir)
- nýrnasjúkdómur þar með talið bráð nýrnabilun (verulega minnkuð þvaglosun)
- veruleg viðbrögð í húð (eitrunardreplos húðþekju og/eða áhrif á slímhúð í munni – húðroði, blöðrumyndun á vörum, augum eða í munni, húðflögnun, hiti)
- hósti
- kláði
- útbrot (þar með talið útbrot ásamt kláða og ofsakláði)
- aukin lifrarensím
- svefnleysi
- skapsveiflur (þar með talið kvíði)
- þunglyndi

- skjálfti
- breytingar á bragðskyni
- skyndilegt, tímabundið meðvitundarleysi
- minnkað húðskyn
- dofi eða náladofi
- sjóntruflanir (þar með talið tvísýni)
- suð fyrir eyrum
- mæði
- nefrennsli
- uppköst
- óþægindi í maga eftir máltíðir
- breytingar á hægðavenjum (þar með talið niðurgangur og hægðatregða)
- munnþurrkur
- hárlos
- purpuralitir húðblettir
- upplitun húðar
- mikil svitamyndun
- útbreidd útbrot
- vöðvaverkir
- vöðvakrampar
- bakverkir
- kvillar sem tengjast þvaglátum
- næturþvaglát
- tíð þvaglát
- getuleysi
- brjóstastækkun hjá körlum
- brjóstverkur
- þróttleysi
- verkur
- vanlíðan
- þyngdaraukning
- þyngdartap

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmisviðbrögð)
- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi) og ofsabjúgur (einkenni þess geta verið öndunarerfiðleikar eða kyngingarerfiðleikar, útbrot, kláði, ofsakláði eða þroti í andliti, á höndum og fótum, kringum augu, í vörum og/eða tungu, sundl)
- aukið magn kreatíníns í blóði
- húðroði
- ringlun

Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- lítið magn hvítra blóðkorna og blóðflagna
- mikið magn sykurs í blóði
- aukinn vöðvastífleiki og stirðleiki
- dofi eða náladofi ásamt sviða í fingrum og tám
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- bólga í æðum
- slæmur verkur í efri hluta kviðar
- bólga í slímhúð meltingarvegna
- blæðingar frá tannholdi, særindi eða ofvöxtur tannholds
- lifrabólga
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi
- húðútbrot ásamt húðroða og húðflögnun, blöðrur á vörum, augum eða munni
- húðþurrkur, útbrot, útbrot ásamt kláða
- húðútbrot með húðhreystun eða húðflögnun
- útbrot, hörundsroði, blöðrur á vörum, augum eða munni, húðflögnun, hiti
- þroti einkum í andliti og hálsi
- aukið ljósnæmi húðar

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- sundl ásamt tilfinningu um að allt hringsnúist
- lítið af natríum í blóði

Ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig skaltu láta lækinn vita. Þú gætir þurft að hætta að nota Rasilamlo.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rasilamlo

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir Fyrnist/EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rasilamlo inniheldur

- Hver Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem besylat). Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm, gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172).
- Hver Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 150 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem besylat). Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm og gult járnnoxíð (E172).

- Hver Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 5 mg amlodipin (sem besylat). Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, titantvíoxíð (E171), macrogol, talkúm og gult járnnoxíð (E172).
- Hver Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg aliskiren (sem hemifumarat) og 10 mg amlodipin (sem besylat). Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, povidon, magnesíumsterat, vatnsfrí kísilkvoða, hýprómellósa, macrogol, talkúm og gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Rasilamlo og pakkningastærðir

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur eru ljósgular, kúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, með „T2“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, með „T7“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkugular, kúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, með „T11“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmuhúðaðar töflur eru gulbrúnar, kúptar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur, með „T12“ grafið í aðra hliðina og „NVR“ í hina hliðina.

Rasilamlo er fáanlegt í pakkningum sem innihalda 14, 28, 56 eða 98 töflur (í dagatalsþynnum), 30 eða 90 tölur (í venjulegum þynnum) og 56x1 töflu (í rifgötuðum stakskammtaþynnum).

Það er einnig fáanlegt í fjölpakkningum með 98 töflum (2 öskjur með 49) og 280 töflum (20 öskjur með 14) í dagatalsþynnum og 98x1 tafla (2 öskjur með 49x1) í rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir eða styrkleikar séu markaðssettir.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Bretland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S

Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.

Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

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

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 111

Norge

Novartis Norge AS

Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL

Tel: +40 21 31299 01

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR SEM MÆLA MEÐ BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hýdróklórtíazíð eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Á skýrslutímabilinu var fjöldi alvarlegra og ekki alvarlegra aukaverkana, úr gögnum eftir markaðssetningu vegna blóðnatríumlækkunar, áhyggjuefni sem varð til þess að markaðsleyfishafi lagði fram heildaryfirlit. Heildaryfirlitið skilaði 187 tilvikum þar af 57 nægilega staðfestum. Í 8 þessara tilvika var ekki hægt að útiloka orsakasamband. Í 3 tilvikum til viðbótar þar sem veruleg blóðnatríumlækkun tengdist einkennum frá taugakerfi eins og heilabjúg eða alvarlegu ringlunarástandi og heilabjúg var ekki heldur hægt að útiloka orsakasamband.

Markaðsleyfishafi lagði fram greiningu með 1.407 tilvikum af mæði og gengu 13 þeirra til baka þegar meðferð var hætt og þrjú tilvik komu aftur fram þegar meðferð hófst að nýju. PRAC telur þessi tilvik sem ganga til baka og hefjast aftur þegar meðferð hefst á ný mikilvægar upplýsingar um orsakatengsl sem stuðla að staðfestingu þessara ræsimerkja.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga varðandi aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hýdróklórtíazíð telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingunum séu réttmætar. CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hýdróklórtíazíð telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjunum, sem innihalda aliskiren / aliskiren, amlodipin / aliskiren, hýdróklórtíazíð, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfið séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins (markaðsleyfanna) skuli breytt.