

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

*Medicinale non più autorizzato*

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo chiaro, convessa, ovoidale con angoli smussati, con impresso su un lato "T2" e "NVR" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasilamlo è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o amlodipina in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilamlo è una compressa una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo si manifesta entro 1 settimana ed è quasi massimo dopo circa 4 settimane. Se dopo 4-6 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 300 mg di aliskiren/10 mg di amlodipina. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Rasilamlo può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o amlodipina in monoterapia*

Rasilamlo 150 mg/5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 150 mg di aliskiren o 5 mg di amlodipina in monoterapia.

Per raggiungere analoghe riduzioni della pressione arteriosa, un paziente che manifesta reazioni avverse dose limitanti con uno dei due componenti in monoterapia può essere trasferito a Rasilamlo con un dosaggio inferiore di tale componente.

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato e in linea con la posologia sopra descritta, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione della funzione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (GFR 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente, vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Rasilamlo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Compromissione della funzione epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave: pertanto si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasilamlo in pazienti con compromissione della funzione epatica.

### *Anziani (oltre i 65 anni)*

Vi è una esperienza limitata con Rasilamlo, in particolare in pazienti di 75 anni e oltre. Pertanto si deve prestare particolare cautela in questi pazienti. Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Rasilamlo nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Rasilamlo è controindicato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problemi di sicurezza per il potenziale di sovrapposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilamlo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Deve essere evitata la somministrazione contemporanea con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri derivati della diidropiridina.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di Rasilamlo con un ACEI o un ARB è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.
- Bambini dalla nascita a meno di 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasilamlo deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

##### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del RAAS mediante somministrazione di aliskiren con un ACEI o un ARB non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la stretta supervisione di uno specialista e con stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

##### Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

##### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Rasilamlo nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasilamlo, oppure il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. In studi clinici controllati di breve durata nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasilamlo, l'incidenza di ipotensione è stata bassa (0,2%).

##### Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici aliskiren non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasilamlo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

#### Compromissione della funzione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato a pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasilamlo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

#### Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasilamlo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

#### Popolazione pediatrica

Aliskiren è un substrato della *glicoproteina-P* (P-gp) e vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei bambini con un sistema di trasporto del farmaco P-gp immaturo. L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto Rasilamlo è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Sono disponibili dati limitati di sicurezza da uno studio di farmacocinetica sul trattamento di aliskiren in 39 bambini ipertesi di età compresa tra 6 e meno di 18 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Informazioni sulle interazioni di Rasilamlo

Non sono stati effettuati per Rasilamlo studi di interazione con altri medicinali. Pertanto, in questo paragrafo si forniscono informazioni sulle interazioni con altri medicinali note per i singoli principi attivi.

Nei volontari sani la somministrazione contemporanea di aliskiren e amlodipina non provoca modifiche significative dell'esposizione farmacocinetica allo stato stazionario (area sotto la curva, AUC) e della concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di entrambi i componenti.

#### Informazioni sulle interazioni di aliskiren

*Controindicato (vedere paragrafo 4.3)*

##### - *Inibitori potenti della P-gp*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

*Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)*

##### - *Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali*

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di arancia o di mela con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% dell'AUC di aliskiren o la riduzione del 63% dell'AUC di aliskiren, rispettivamente. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di frutta insieme con Rasilamlo a causa del rischio di fallimento terapeutico. L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato. Comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali. Pertanto, le bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe, non devono essere assunte insieme a Rasilamlo.

### *Duplici blocco del RAAS con aliskiren, ARB o ACEI*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACEI, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### *L'uso concomitante richiede cautela*

#### *- Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren (vedere paragrafo 5.2). In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### *- Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### *- Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico.

#### *- Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### *- Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di monitorare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2). I dati clinici disponibili non suggeriscono un effetto additivo dei diversi tipi di alimenti e/o bevande, comunque il potenziale di riduzione di biodisponibilità di aliskiren dovuto a questo effetto additivo non è stato studiato e non può essere pertanto escluso. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di aliskiren con il succo di frutta o con bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe.

*Nessuna interazione*

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) o cimetidina (↑19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con atenololo, digossina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C<sub>max</sub> di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di frutta).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

*Richiesta cautela con l'uso concomitante*

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

*Nessuna interazione*

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasilamlo devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasilamlo non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS (sistema renina-angiotensina- aldosterone) sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

Rasilamlo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasilamlo è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasilamlo deve essere interrotto appena possibile.

### Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

Poichè esistono informazioni insufficienti/limitate nell'uomo o nell'animale sull'escrezione di aliskiren e di amlodipina nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Non è pertanto raccomandato l'uso di Rasilamlo in donne che allattano.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Rasilamlo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasilamlo.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che con Rasilamlo possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Rasilamlo presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasilamlo e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren e amlodipina. Le informazioni di sicurezza di Rasilamlo in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti per Rasilamlo sono ipotensione ed edema periferico. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasilamlo (aliskiren e amlodipina) e incluse nell'elenco tabulato delle reazioni avverse possono insorgere con Rasilamlo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse osservate con Rasilamlo o con uno o entrambi i componenti in monoterapia sono incluse nella tabella sottostante. Per le reazioni avverse osservata con più di un componente di una combinazione a dose fissa, la frequenza maggiore è elencata nella tabella sottostante.

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche <sup>a</sup> , reazioni di ipersensibilità <sup>a</sup>
Molto raro	Reazioni allergiche <sup>am</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Iperglicemia <sup>am</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Insomnia <sup>am</sup> , sbalzi di umore (inclusa ansia) <sup>am</sup> , depressione <sup>am</sup>
Raro	Confusione <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Sonnolenza <sup>am</sup> , cefalea (specialmente all'inizio del trattamento) <sup>am</sup>
Non comune	Tremore <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , sincope <sup>am</sup> , ipoestesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Molto raro	Ipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periferica <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia) <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito <sup>am</sup>
Non nota	Vertigine <sup>a</sup>

<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Capogiro <sup>a,am</sup> , palpitazioni <sup>a,am</sup> , edema periferico <sup>c,a,am*</sup>
Molto raro	Infarto miocardico <sup>am</sup> , aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) <sup>am</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate <sup>am</sup> , ipotensione <sup>c,a,am</sup>
Molto raro	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Dispnea <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea <sup>a</sup> , dolore addominale <sup>am</sup> , nausea <sup>a,am</sup>
Non comune	Vomito <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi) <sup>am</sup> , bocca secca <sup>am</sup>
Molto raro	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , iperplasia gengivale <sup>am</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite <sup>a,am</sup> , ittero <sup>a,am</sup> , aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi) <sup>am</sup>
Non nota	Disordini epatici <sup>a,**</sup> , insufficienza epatica <sup>a,***</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson <sup>a</sup> , necrolisi epidermica tossica (TEN) <sup>a</sup> , reazioni della mucosa orale <sup>a</sup> , rash <sup>a,am</sup> , prurito <sup>a,am</sup> , orticaria <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , porpora <sup>am</sup> , scolorimento della pelle <sup>am</sup> , iperidrosi <sup>am</sup> , esantema <sup>am</sup>
Raro	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Molto raro	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite esfoliativa <sup>am</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>am</sup> , edema di Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilità <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia <sup>a,am</sup> , gonfiore delle caviglie <sup>am</sup>
Non comune	Mialgia <sup>am</sup> , crampi muscolari <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta <sup>a</sup> , compromissione della funzione renale <sup>a</sup> , disturbo della minzione <sup>am</sup> , nicturia <sup>am</sup> , aumento della frequenza urinaria <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Impotenza <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento <sup>am</sup>
Non comune	Dolore toracico <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dolore <sup>am</sup> , malessere <sup>am</sup>

<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Iperkaliemia <sup>a</sup>
Non comune	Aumento degli enzimi epatici <sup>a</sup> , aumento di peso <sup>am</sup> , diminuzione di peso <sup>am</sup>
Raro	Diminuzione di emoglobina <sup>a</sup> , diminuzione di ematocrito <sup>a</sup> , aumento della creatinina plasmatica <sup>a</sup>
Non nota	Iponatriemia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reazione avversa osservata con Rasilamlo;

<sup>a</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con aliskiren;

<sup>am</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con amlodipine; \* L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. Negli studi clinici la reazione avversa più frequentemente riportata con Rasilamlo è stata edema periferico che insorgeva con una frequenza inferiore o uguale a quella dei corrispondenti dosaggi di amlodipina ma superiore a quella di aliskiren; \*\*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica; \*\*\*Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

#### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasilamlo, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

#### Aliskiren

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

### *Esami di laboratorio*

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### *Popolazione pediatrica*

Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

### *Amlodipina*

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non vi è esperienza di sovradosaggio con Rasilamlo. Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasilamlo dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo di aliskiren e di amlodipina.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

### Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasilamlo, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina, codice ATC: C09XA53

Rasilamlo associa due composti antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti.

#### Rasilamlo

L'uso del trattamento di associazione di aliskiren e amlodipina deriva dalle azioni di questi due medicinali su sistemi diversi ma complementari che regolano la pressione arteriosa. I calcio antagonisti agiscono inibendo il flusso del calcio a livello della muscolatura liscia vasale nella parete dei vasi, impedendo quindi la contrazione della cellula muscolare liscia e la vasocostrizione. Gli inibitori della renina sopprimono l'attività enzimatica della renina e quindi bloccano la formazione di angiotensina II, la principale molecola effettrice del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'angiotensina II provoca vasocostrizione e riassorbimento di sodio e di acqua. Di conseguenza, l'amlodipina inibisce direttamente la vasocostrizione e riduce la resistenza vascolare mentre aliskiren, mediante il controllo della produzione di angiotensina II, può anche inibire la vasocostrizione ma in aggiunta sposta l'acqua e il bilancio del sodio verso livelli necessari per condizioni normotensive. L'azione combinata di aliskiren e amlodipina su questi due fattori che regolano a livello centrale la pressione arteriosa (effetti ipertensivi mediati dalla vasocostrizione e dal RAAS) ha come risultato un effetto antipertensivo più efficace di quello osservato con la monoterapia.

Rasilamlo è stato studiato in un numero di studi clinici controllati verso attivo e placebo e in studi a lungo termine con il coinvolgimento in totale di 5.570 pazienti con ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica compresa tra 90 mmHg e 109 mmHg).

In pazienti ipertesi non controllati dalle singole monoterapie, la somministrazione di Rasilamlo una volta al giorno ha prodotto riduzioni dose dipendenti clinicamente significative della pressione sistolica e diastolica.

Quando somministrato a pazienti nei quali la pressione arteriosa non è stata adeguatamente controllata né da aliskiren né da amlodipina, Rasilamlo ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa più ampie rispetto a quelle osservate con le singole monoterapie già dopo una settimana di trattamento e l'effetto massimo è stato quasi raggiunto dopo quattro settimane di terapia.

In uno studio su 820 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 18,0/13,1 mmHg, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. Anche l'associazione alla dose 300 mg/5 mg ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa statisticamente più ampia rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 584 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 300/5 mg e 300/10 mg rispetto ad aliskiren 300 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella pressione sistolica (PAS)  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 847 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 10 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg rispettivamente, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad amlodipina 10 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 549 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 150/10 mg e 300/10 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 545 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 5 mg, l'associazione di aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg ha prodotto una riduzione più ampia della pressione arteriosa rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti in trattamento con amlodipina 5 mg.

In uno studio randomizzato della durata di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, fattoriale su 1.688 pazienti randomizzati con ipertensione da lieve a moderata, il trattamento con Rasilamlo ai dosaggi da 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) clinicamente significative, dose dipendenti, che variavano rispettivamente tra 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, rispetto a 15,4/10,2 mmHg per aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg per amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg con il placebo in una popolazione di pazienti con pressione arteriosa media al basale di 157,3/99,7 mmHg. Queste sono risultate statisticamente significative rispetto al placebo e ad aliskiren per tutti i dosaggi. Le riduzioni della pressione arteriosa con l'associazione si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. In una sottopopolazione di 1.069 pazienti, Rasilamlo ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) che variavano tra 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (la sottopopolazione di pazienti senza letture aberranti, definita come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

La sicurezza di Rasilamlo è stata valutata in studi della durata fino ad un anno.

Gli effetti di Rasilamlo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e sul danno d'organo bersaglio non sono al momento noti.

Rasilamlo è stato somministrato a più di 2.800 pazienti nell'ambito di studi clinici conclusi, compresi 372 pazienti per un anno o più. Il trattamento con Rasilamlo a dosi fino a 300 mg/10 mg ha avuto un'incidenza complessiva di esperienze avverse simile alle monoterapie. L'incidenza di eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età, indice di massa corporea, razza o etnia. Non vi sono state nuove reazioni avverse che si manifestavano in particolare con Rasilamlo in aggiunta a quelle note per essere associate con le singole monoterapie. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo condotto in 1.688 pazienti con ipertensione lieve o moderata, l'interruzione della terapia causata da un evento avverso clinico si è verificata nell'1,7% dei pazienti trattati con Rasilamlo rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con placebo.

### Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

### *Ipertensione*

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani ( $\geq 65$  anni) e molto anziani (30%  $\geq 75$  anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati finali dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,097 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95,4%: 0,987, 1,218, test a due code p=0,0787). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (38,2% versus 30,3%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,5% versus 12,4%), iperkaliemia (39,1% versus 29,0%), eventi correlati all'ipotensione (19,9% versus 16,3%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,7%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Aliskiren 150 mg (aumentato a 300 mg se tollerato) in aggiunta alla terapia convenzionale è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo su 1.639 pazienti con frazione di eiezione ridotta ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per scompenso cardiaco entro 6 mesi; gli endpoint secondari erano valutati entro 12 mesi.

Lo studio non ha dimostrato un beneficio di aliskiren quando somministrato in aggiunta alla terapia standard per scompenso cardiaco acuto e ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito. I risultati dello studio indicano un effetto non significativo di aliskiren con un rapporto di rischio di 0,92 (intervallo di confidenza del 95%: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs placebo). Sono stati riportati effetti diversi del trattamento con aliskiren sulla mortalità complessiva entro 12 mesi a seconda del grado di diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito il rapporto di rischio era di 1,64 in favore del placebo (intervallo di confidenza del 95%: 1,15-2,23), mentre il rapporto di rischio nel sottogruppo dei pazienti senza diabete è stato di 0,69 in favore di aliskiren (intervallo di confidenza del 95%: 0,50-0,94); il valore- $p$  per l'interazione era = 0,0003. È stato osservato nel gruppo di aliskiren un aumento dell'incidenza di iperkaliemia (20,9% contro 17,5%), compromissione renale/insufficienza renale (16,6% contro 12,1%) e ipotensione (17,1% contro 12,6%) in confronto al placebo e questo incremento era maggiore nei pazienti con diabete.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca.

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

#### Amlodipina

La componente amlodipina di Rasilamlo inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul  $dp/dt$  o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

#### *Uso in pazienti con insufficienza cardiaca*

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### *Uso in pazienti con ipertensione*

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasilamlo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Aliskiren

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  del 76% e l'AUC<sub>0-tau</sub> del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

#### *Trasportatori*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren.

### *Distribuzione*

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### *Linearità*

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 17 anni di età trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I risultati di questo studio non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

I risultati di uno studio sulla MDR1 su tessuti umani *in vitro* suggeriscono un modello di maturazione del trasportatore MDR1 (P-gp) dipendente dall'età e dal tessuto. È stata osservata un'alta variabilità interindividuale dei livelli di espressione del mRNA (fino a 600 volte). L'espressione del mRNA della MDR1 epatica è stata statisticamente significativamente inferiore in campioni da feti, neonati e infanti fino a 23 mesi.

L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata. C'è una potenziale sovraesposizione ad aliskiren in bambini con un sistema MDR1 (P-gp) immaturo (vedere sopra "Trasportatori" e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

### *Linearità*

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

### Aliskiren/amlodipina

Dopo somministrazione orale di Rasilamlo, il tempo di concentrazione plasmatica di picco mediano è entro 3 ore per aliskiren e 8 ore per amlodipina. La velocità e l'entità dell'assorbimento di Rasilamlo in condizioni di digiuno sono risultate simili a quelle di aliskiren e amlodipina quando somministrati come singole monoterapie. Per Rasilamlo non è stato condotto uno studio di bioequivalenza nelle condizioni di assunzione di un pasto leggero.

I risultati di uno studio sull'effetto di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300 mg/10 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa di associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. In linea con la formulazione in monoterapia, il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina presente nella compressa di associazione fissa.

### Caratteristiche dei pazienti

#### *Aliskiren*

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità della compromissione renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della  $C_{max}$  inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

#### *Amlodipina*

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sono quelli attesi per il gruppo di età dei pazienti in questo studio (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzione renale.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

#### *Studi su animali giovani*

Uno studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 8 giorni dopo la nascita per 4 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Sono state osservate elevata mortalità acuta (entro ore) e grave morbidità alle dosi di 100 e 300 mg/kg/die (2,3 e 6,8 volte la massima dose raccomandata per l'uomo (MRHD) espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita e senza manifestazione di segni o sintomi prodromici. Il rapporto tra la dose letale di 100 mg/kg/die e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) di 30 mg/kg/die è inaspettatamente basso.

Un altro studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 14 giorni dopo la nascita per 8 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Ritardata mortalità è stata osservata a 300 mg/kg/die (8,5 volte la MRHD espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita.

Per i ratti giovani sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sul comportamento e sulla capacità riproduttiva.

L'esposizione plasmatica di aliskiren (AUC) in ratti di 8 giorni è stata circa 4 volte superiore di quella osservata nei ratti di 14 giorni trattati con 100 mg/kg/die. L'esposizione plasmatica di aliskiren nei ratti di 14 giorni è stata tra 85 e 387 volte maggiore di quella osservata nei ratti di 64 giorni di età.

Uno studio a dose singola è stato condotto in ratti giovani di 14, 21, 24, 28, 31 o 36 giorni di età. Non sono state osservate mortalità o tossicità significativa. L'esposizione plasmatica è stata circa 100 volte superiore nei ratti di 14 giorni e 3 volte superiore nei ratti di 21 giorni rispetto ai ratti adulti.

Uno studio meccanicistico è stato condotto nel ratto per indagare la relazione tra l'età, l'esposizione ad aliskiren e la maturazione dell'espressione di MDR1 e OATP2. I risultati hanno mostrato che i cambiamenti dello sviluppo per l'esposizione ad aliskiren sono correlati con l'ontogenesi della maturazione del trasportatore nel digiuno, nel fegato, nel rene e nel cervello.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in ratti di età compresa tra 8 e 28 giorni dopo somministrazione endovenosa di aliskiren 3 mg/kg. La clearance di aliskiren aumentava in modo età-dipendente. Nei ratti di età da 8 o 14 giorni la clearance è risultata simile ma a queste età la clearance era solo il 23% circa di quella osservata nei ratti di 21 giorni di età e il 16% di quella nei ratti di 28 giorni di età.

Questi studi indicano che l'eccessiva esposizione ad aliskiren (>400 volte superiore nei ratti di 8 giorni di età rispetto ai ratti adulti) e l'elevata tossicità acuta in ratti giovani sono causate da una MDR1 immatura suggerendo che in pazienti pediatriche con MDR1 immatura, vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non clinicamente.

#### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

#### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo\* di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

#### *Carcinogenesi, Mutagenesi*

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

## Rasilamlo

Gli studi preclinici di sicurezza hanno dimostrato che nel ratto l'associazione di aliskiren ed amlodipina è stata ben tollerata. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale nel ratto della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con aliskiren e amlodipina, quando i principi attivi sono stati somministrati da soli. Non vi sono state nuove tossicità o aumento della gravità delle tossicità che risultavano associate a ciascun composto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Povidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister di PVC/PCTFE – Alu:  
18 mesi

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:  
18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse  
Confezioni multiple contenenti 280 compresse (20 confezioni da 14)

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 30, 90 compresse  
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa  
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:

Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse

Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49) e 280 compresse (20 confezioni da 14)

E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

#### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/001-014

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Aprile 2011

Data del rinnovo più recente:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo, convessa, ovoidale con angoli smussati, con impresso "T7" su un lato e "NVR" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasilamlo è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o amlodipina in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilamlo è una compressa una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo si manifesta entro 1 settimana ed è quasi massimo dopo circa 4 settimane. Se dopo 4-6 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 300 mg di aliskiren/10 mg di amlodipina. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Rasilamlo può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o amlodipina in monoterapia*

Rasilamlo 150 mg/10 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 10 mg di amlodipina in monoterapia o con Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Per raggiungere analoghe riduzioni della pressione arteriosa, un paziente che manifesta reazioni avverse dose limitanti con uno dei due componenti in monoterapia può essere trasferito a Rasilamlo con un dosaggio inferiore di tale componente.

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato e in linea con la posologia sopra descritta, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione della funzione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (GFR 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente, vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Rasilamlo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Compromissione della funzione epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave: pertanto si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasilamlo in pazienti con compromissione della funzione epatica.

### *Anziani (oltre i 65 anni)*

Vi è una esperienza limitata con Rasilamlo, in particolare in pazienti di 75 anni e oltre. Pertanto si deve prestare particolare cautela in questi pazienti. Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Rasilamlo nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Rasilamlo è controindicato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problemi di sicurezza per il potenziale di sovrapposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilamlo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Deve essere evitata la somministrazione contemporanea con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri derivati della diidropiridina.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di Rasilamlo con un ACEI o un ARB è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.
- Bambini dalla nascita a meno di 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasilamlo deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

##### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del RAAS mediante somministrazione di aliskiren con un ACEI o un ARB non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la stretta supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

##### Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

##### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Rasilamlo nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasilamlo, oppure il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. In studi clinici controllati di breve durata nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasilamlo, l'incidenza di ipotensione è stata bassa (0,2%).

##### Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici aliskiren non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasilamlo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

#### Compromissione della funzione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato a pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasilamlo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

#### Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasilamlo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

#### Popolazione pediatrica

Aliskiren è un substrato della *glicoproteina-P* (P-gp) e vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei bambini con un sistema di trasporto del farmaco P-gp immaturo. L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto Rasilamlo è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Sono disponibili dati limitati di sicurezza da uno studio di farmacocinetica sul trattamento di aliskiren in 39 bambini ipertesi di età compresa tra 6 e meno di 18 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Informazioni sulle interazioni di Rasilamlo

Non sono stati effettuati per Rasilamlo studi di interazione con altri medicinali. Pertanto, in questo paragrafo si forniscono informazioni sulle interazioni con altri medicinali note per i singoli principi attivi.

Nei volontari sani la somministrazione contemporanea di aliskiren e amlodipina non provoca modifiche significative dell'esposizione farmacocinetica allo stato stazionario (area sotto la curva, AUC) e della concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di entrambi i componenti.

#### Informazioni sulle interazioni di aliskiren

*Controindicato (vedere paragrafo 4.3)*

##### - *Inibitori potenti della P-gp*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

*Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)*

##### - *Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali*

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di arancia o di mela con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% dell'AUC di aliskiren o la riduzione del 63% dell'AUC di aliskiren, rispettivamente. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di frutta insieme con Rasilamlo a causa del rischio di fallimento terapeutico. L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato. Comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali. Pertanto, le bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe, non devono essere assunte insieme a Rasilamlo.

### *Duplici blocco del RAAS con aliskiren, ARB o ACEI*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACEI, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### *L'uso concomitante richiede cautela*

#### *- Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren (vedere paragrafo 5.2). In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### *- Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### *- Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico.

#### *- Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### *- Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di monitorare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2). I dati clinici disponibili non suggeriscono un effetto additivo dei diversi tipi di alimenti e/o bevande, comunque il potenziale di riduzione di biodisponibilità di aliskiren dovuto a questo effetto additivo non è stato studiato e non può essere pertanto escluso. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di aliskiren con il succo di frutta o con bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe.

*Nessuna interazione*

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) o cimetidina (↑19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con atenololo, digossina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C<sub>max</sub> di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di frutta).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

*Richiesta cautela con l'uso concomitante*

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

*Nessuna interazione*

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasilamlo devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasilamlo non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS (sistema renina-angiotensina- aldosterone) sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

Rasilamlo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasilamlo è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasilamlo deve essere interrotto appena possibile.

### Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

Poiché esistono informazioni insufficienti/limitate nell'uomo o nell'animale sull'escrezione di aliskiren e di amlodipina nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Non è pertanto raccomandato l'uso di Rasilamlo in donne che allattano.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Rasilamlo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasilamlo.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che con Rasilamlo possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Rasilamlo presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasilamlo e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren e amlodipina. Le informazioni di sicurezza di Rasilamlo in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti per Rasilamlo sono ipotensione ed edema periferico. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasilamlo (aliskiren e amlodipina) e incluse nell'elenco tabulato delle reazioni avverse possono insorgere con Rasilamlo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse osservate con Rasilamlo o con uno o entrambi i componenti in monoterapia sono incluse nella tabella sottostante. Per le reazioni avverse osservate con più di un componente di una combinazione a dose fissa, la frequenza maggiore è elencata nella tabella sottostante.

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche <sup>a</sup> , reazioni di ipersensibilità <sup>a</sup>
Molto raro	Reazioni allergiche <sup>am</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Iperglicemia <sup>am</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Insonnia <sup>am</sup> , sbalzi di umore (inclusa ansia) <sup>am</sup> , depressione <sup>am</sup>
Raro	Confusione <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Sonnolenza <sup>am</sup> , cefalea (specialmente all'inizio del trattamento) <sup>am</sup>
Non comune	Tremore <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , sincope <sup>am</sup> , ipoestesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Molto raro	Ipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periferica <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia) <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito <sup>am</sup>
Non nota	Vertigine <sup>a</sup>
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Capogiro <sup>a,am</sup> , palpitazioni <sup>a,am</sup> , edema periferico <sup>c,a,am*</sup>
Molto raro	Infarto miocardico <sup>am</sup> , aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) <sup>am</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate <sup>am</sup> , ipotensione <sup>c,a,am</sup>
Molto raro	Vasculite <sup>am</sup>

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Dispnea <sup>a,am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea <sup>a</sup> , dolore addominale <sup>am</sup> , nausea <sup>a,am</sup>
Non comune	Vomito <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi) <sup>am</sup> , bocca secca <sup>am</sup>
Molto raro	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , iperplasia gengivale <sup>am</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite <sup>a,am</sup> , ittero <sup>a,am</sup> , aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi) <sup>am</sup>
Non nota	Disordini epatici <sup>a,**</sup> , insufficienza epatica <sup>a,***</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson <sup>a</sup> , necrolisi epidermica tossica (TEN) <sup>a</sup> , reazioni della mucosa orale <sup>a</sup> , rash <sup>a,am</sup> , prurito <sup>a,am</sup> , orticaria <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , porpora <sup>am</sup> , scolorimento della pelle <sup>am</sup> , iperidrosi <sup>am</sup> , esantema <sup>am</sup>
Raro	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Molto raro	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite esfoliativa <sup>am</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>am</sup> , edema di Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilità <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia <sup>a,am</sup> , gonfiore delle caviglie <sup>am</sup>
Non comune	Mialgia <sup>am</sup> , crampi muscolari <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta <sup>a</sup> , compromissione della funzione renale <sup>a</sup> , disturbo della minzione <sup>am</sup> , nicturia <sup>am</sup> , aumento della frequenza urinaria <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Impotenza <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento <sup>am</sup>
Non comune	Dolore toracico <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dolore <sup>am</sup> , malessere <sup>am</sup>
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Iperkaliemia <sup>a</sup>
Non comune	Aumento degli enzimi epatici <sup>a</sup> , aumento di peso <sup>am</sup> , diminuzione di peso <sup>am</sup>
Raro	Diminuzione di emoglobina <sup>a</sup> , diminuzione di ematocrito <sup>a</sup> , aumento della creatinina plasmatica <sup>a</sup>
Non nota	Iponatriemia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reazione avversa osservata con Rasilamlo;

<sup>a</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con aliskiren;

<sup>am</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con amlodipine; \* L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. Negli studi clinici la reazione avversa più frequentemente riportata con Rasilamlo è stata edema periferico che insorgeva con una frequenza inferiore o uguale a quella dei corrispondenti dosaggi di amlodipina ma superiore a quella di aliskiren; \*\*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica;

\*\*\*Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasilamlo, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

#### Aliskiren

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Esami di laboratorio*

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### *Popolazione pediatrica*

Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

### Amlodipina

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non vi è esperienza di sovradosaggio con Rasilamlo. Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasilamlo dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo di aliskiren e di amlodipina.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

### Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasilamlo, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina, codice ATC: C09XA53

Rasilamlo associa due composti antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti.

#### Rasilamlo

L'uso del trattamento di associazione di aliskiren e amlodipina deriva dalle azioni di questi due medicinali su sistemi diversi ma complementari che regolano la pressione arteriosa. I calcio antagonisti agiscono inibendo il flusso del calcio a livello della muscolatura liscia vasale nella parete dei vasi, impedendo quindi la contrazione della cellula muscolare liscia e la vasocostrizione. Gli inibitori della renina sopprimono l'attività enzimatica della renina e quindi bloccano la formazione di angiotensina II, la principale molecola effettrice del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'angiotensina II provoca vasocostrizione e riassorbimento di sodio e di acqua. Di conseguenza, l'amlodipina inibisce direttamente la vasocostrizione e riduce la resistenza vascolare mentre aliskiren, mediante il controllo della produzione di angiotensina II, può anche inibire la vasocostrizione ma in aggiunta sposta l'acqua e il bilancio del sodio verso livelli necessari per condizioni normotensive. L'azione combinata di aliskiren e amlodipina su questi due fattori che regolano a livello centrale la pressione arteriosa (effetti ipertensivi mediati dalla vasocostrizione e dal RAAS) ha come risultato un effetto antipertensivo più efficace di quello osservato con la monoterapia.

Rasilamlo è stato studiato in un numero di studi clinici controllati verso attivo e placebo e in studi a lungo termine con il coinvolgimento in totale di 5.570 pazienti con ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica compresa tra 90 mmHg e 109 mmHg).

In pazienti ipertesi non controllati dalle singole monoterapie, la somministrazione di Rasilamlo una volta al giorno ha prodotto riduzioni dose dipendenti clinicamente significative della pressione sistolica e diastolica.

Quando somministrato a pazienti nei quali la pressione arteriosa non è stata adeguatamente controllata né da aliskiren né da amlodipina, Rasilamlo ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa più ampie rispetto a quelle osservate con le singole monoterapie già dopo una settimana di trattamento e l'effetto massimo è stato quasi raggiunto dopo quattro settimane di terapia.

In uno studio su 820 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 18,0/13,1 mmHg, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. Anche l'associazione alla dose 300 mg/5 mg ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa statisticamente più ampia rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 584 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 300/5 mg e 300/10 mg rispetto ad aliskiren 300 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella pressione sistolica (PAS)  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 847 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 10 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg rispettivamente, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad amlodipina 10 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 549 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 150/10 mg e 300/10 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 545 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 5 mg, l'associazione di aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg ha prodotto una riduzione più ampia della pressione arteriosa rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti in trattamento con amlodipina 5 mg.

In uno studio randomizzato della durata di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, fattoriale su 1.688 pazienti randomizzati con ipertensione da lieve a moderata, il trattamento con Rasilamlo ai dosaggi da 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) clinicamente significative, dose dipendenti, che variavano rispettivamente tra 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, rispetto a 15,4/10,2 mmHg per aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg per amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg con il placebo in una popolazione di pazienti con pressione arteriosa media al basale di 157,3/99,7 mmHg. Queste sono risultate statisticamente significative rispetto al placebo e ad aliskiren per tutti i dosaggi. Le riduzioni della pressione arteriosa con l'associazione si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. In una sottopopolazione di 1.069 pazienti, Rasilamlo ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) che variavano tra 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (la sottopopolazione di pazienti senza letture aberranti, definita come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

La sicurezza di Rasilamlo è stata valutata in studi della durata fino ad un anno.

Gli effetti di Rasilamlo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e sul danno d'organo bersaglio non sono al momento noti.

Rasilamlo è stato somministrato a più di 2.800 pazienti nell'ambito di studi clinici conclusi, compresi 372 pazienti per un anno o più. Il trattamento con Rasilamlo a dosi fino a 300 mg/10 mg ha avuto un'incidenza complessiva di esperienze avverse simile alle monoterapie. L'incidenza di eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età, indice di massa corporea, razza o etnia. Non vi sono state nuove reazioni avverse che si manifestavano in particolare con Rasilamlo in aggiunta a quelle note per essere associate con le singole monoterapie. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo condotto in 1.688 pazienti con ipertensione lieve o moderata, l'interruzione della terapia causata da un evento avverso clinico si è verificata nell'1,7% dei pazienti trattati con Rasilamlo rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con placebo.

#### Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

### *Ipertensione*

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani ( $\geq 65$  anni) e molto anziani (30%  $\geq 75$  anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati finali dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,097 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95,4%: 0,987, 1,218, test a due code p=0,0787). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (38,2% versus 30,3%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,5% versus 12,4%), iperkaliemia (39,1% versus 29,0%), eventi correlati all'ipotensione (19,9% versus 16,3%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,7%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Aliskiren 150 mg (aumentato a 300 mg se tollerato) in aggiunta alla terapia convenzionale è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo su 1.639 pazienti con frazione di eiezione ridotta ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per scompenso cardiaco entro 6 mesi; gli endpoint secondari erano valutati entro 12 mesi.

Lo studio non ha dimostrato un beneficio di aliskiren quando somministrato in aggiunta alla terapia standard per scompenso cardiaco acuto e ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito. I risultati dello studio indicano un effetto non significativo di aliskiren con un rapporto di rischio di 0,92 (intervallo di confidenza del 95%: 0,76-1,12; p=0,41, aliskiren vs placebo). Sono stati riportati effetti diversi del trattamento con aliskiren sulla mortalità complessiva entro 12 mesi a seconda del grado di diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito il rapporto di rischio era di 1,64 in favore del placebo (intervallo di confidenza del 95%: 1,15-2,23), mentre il rapporto di rischio nel sottogruppo dei pazienti senza diabete è stato di 0,69 in favore di aliskiren (intervallo di confidenza del 95%: 0,50-0,94); il valore-p per l'interazione era = 0,0003. È stato osservato nel gruppo di aliskiren un aumento dell'incidenza di iperkaliemia (20,9% contro 17,5%), compromissione renale/insufficienza renale (16,6% contro 12,1%) e ipotensione (17,1% contro 12,6%) in confronto al placebo e questo incremento era maggiore nei pazienti con diabete.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca.

### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

### Amlodipina

La componente amlodipina di Rasilamlo inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul  $dP/dt$  o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

### *Uso in pazienti con insufficienza cardiaca*

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

### *Uso in pazienti con ipertensione*

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasilamlo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Aliskiren

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  del 76% e l'AUC<sub>0-tau</sub> del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

#### *Trasportatori*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren.

#### *Distribuzione*

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### *Linearità*

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 17 anni di età trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I risultati di questo studio non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

I risultati di uno studio sulla MDR1 su tessuti umani *in vitro* suggeriscono un modello di maturazione del trasportatore MDR1 (P-gp) dipendente dall'età e dal tessuto. È stata osservata un'alta variabilità interindividuale dei livelli di espressione del mRNA (fino a 600 volte). L'espressione del mRNA della MDR1 epatica è stata statisticamente significativamente inferiore in campioni da feti, neonati e infanti fino a 23 mesi.

L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata. C'è una potenziale sovraesposizione ad aliskiren in bambini con un sistema MDR1 (P-gp) immaturo (vedere sopra "Trasportatori" e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

#### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

#### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

### *Linearità*

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

### Aliskiren/amlodipina

Dopo somministrazione orale di Rasilamlo, il tempo di concentrazione plasmatica di picco mediano è entro 3 ore per aliskiren e 8 ore per amlodipina. La velocità e l'entità dell'assorbimento di Rasilamlo in condizioni di digiuno sono risultate simili a quelle di aliskiren e amlodipina quando somministrati come singole monoterapie. Per Rasilamlo non è stato condotto uno studio di bioequivalenza nelle condizioni di assunzione di un pasto leggero.

I risultati di uno studio sull'effetto di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300 mg/10 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa di associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. In linea con la formulazione in monoterapia, il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina presente nella compressa di associazione fissa.

### Caratteristiche dei pazienti

#### *Aliskiren*

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità della compromissione renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della  $C_{max}$  inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

#### *Amlodipina*

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sono quelli attesi per il gruppo di età dei pazienti in questo studio (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzione renale.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

#### *Studi su animali giovani*

Uno studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 8 giorni dopo la nascita per 4 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Sono state osservate elevata mortalità acuta (entro ore) e grave morbidità alle dosi di 100 e 300 mg/kg/die (2,3 e 6,8 volte la massima dose raccomandata per l'uomo (MRHD) espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita e senza manifestazione di segni o sintomi prodromici. Il rapporto tra la dose letale di 100 mg/kg/die e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) di 30 mg/kg/die è inaspettatamente basso.

Un altro studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 14 giorni dopo la nascita per 8 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Ritardata mortalità è stata osservata a 300 mg/kg/die (8,5 volte la MRHD espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita.

Per i ratti giovani sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sul comportamento e sulla capacità riproduttiva.

L'esposizione plasmatica di aliskiren (AUC) in ratti di 8 giorni è stata circa 4 volte superiore di quella osservata nei ratti di 14 giorni trattati con 100 mg/kg/die. L'esposizione plasmatica di aliskiren nei ratti di 14 giorni è stata tra 85 e 387 volte maggiore di quella osservata nei ratti di 64 giorni di età.

Uno studio a dose singola è stato condotto in ratti giovani di 14, 21, 24, 28, 31 o 36 giorni di età. Non sono state osservate mortalità o tossicità significativa. L'esposizione plasmatica è stata circa 100 volte superiore nei ratti di 14 giorni e 3 volte superiore nei ratti di 21 giorni rispetto ai ratti adulti.

Uno studio meccanicistico è stato condotto nel ratto per indagare la relazione tra l'età, l'esposizione ad aliskiren e la maturazione dell'espressione di MDR1 e OATP2. I risultati hanno mostrato che i cambiamenti dello sviluppo per l'esposizione ad aliskiren sono correlati con l'ontogenesi della maturazione del trasportatore nel digiuno, nel fegato, nel rene e nel cervello.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in ratti di età compresa tra 8 e 28 giorni dopo somministrazione endovenosa di aliskiren 3 mg/kg. La clearance di aliskiren aumentava in modo età-dipendente. Nei ratti di età da 8 o 14 giorni la clearance è risultata simile ma a queste età la clearance era solo il 23% circa di quella osservata nei ratti di 21 giorni di età e il 16% di quella nei ratti di 28 giorni di età.

Questi studi indicano che l'eccessiva esposizione ad aliskiren (>400 volte superiore nei ratti di 8 giorni di età rispetto ai ratti adulti) e l'elevata tossicità acuta in ratti giovani sono causate da una MDR1 immatura suggerendo che in pazienti pediatriche con MDR1 immatura, vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non clinicamente.

#### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

#### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo\* di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

#### *Carcinogenesi, Mutagenesi*

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

### Rasilamlo

Gli studi preclinici di sicurezza hanno dimostrato che nel ratto l'associazione di aliskiren ed amlodipina è stata ben tollerata. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale nel ratto della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con aliskiren e amlodipina, quando i principi attivi sono stati somministrati da soli. Non vi sono state nuove tossicità o aumento della gravità delle tossicità che risultavano associate a ciascun composto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Povidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister di PVC/PCTFE – Alu:  
18 mesi

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:  
18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse  
Confezioni multiple contenenti 280 compresse (20 confezioni da 14)

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 30, 90 compresse  
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa  
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse  
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49) e 280 compresse (20 confezioni da 14)

E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/015-028

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Aprile 2011

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo scuro, convessa, ovoidale con angoli smussati, con impresso "T11" su un lato e "NVR" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasilamlo è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o amlodipina in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilamlo è una compressa una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo si manifesta entro 1 settimana ed è quasi massimo dopo circa 4 settimane. Se dopo 4-6 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 300 mg di aliskiren/10 mg di amlodipina. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Rasilamlo può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o amlodipina in monoterapia*

Rasilamlo 300 mg/5 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren in monoterapia o con Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Per raggiungere analoghe riduzioni della pressione arteriosa, un paziente che manifesta reazioni avverse dose limitanti con uno dei due componenti in monoterapia può essere trasferito a Rasilamlo con un dosaggio inferiore di tale componente.

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato e in linea con la posologia sopra descritta, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione della funzione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (GFR 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente, vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Rasilamlo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Compromissione della funzione epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave: pertanto si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasilamlo in pazienti con compromissione della funzione epatica.

### *Anziani (oltre i 65 anni)*

Vi è una esperienza limitata con Rasilamlo, in particolare in pazienti di 75 anni e oltre. Pertanto si deve prestare particolare cautela in questi pazienti. Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Rasilamlo nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Rasilamlo è controindicato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problemi di sicurezza per il potenziale di sovrapposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilamlo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Deve essere evitata la somministrazione contemporanea con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri derivati della diidropiridina.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di Rasilamlo con un ACEI o un ARB è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.
- Bambini dalla nascita a meno di 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasilamlo deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

##### Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazioni di prodotti medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del RAAS mediante somministrazione di aliskiren con ACEI o un ARB non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la stretta supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

##### Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

##### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Rasilamlo nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasilamlo, oppure il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. In studi clinici controllati di breve durata nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasilamlo, l'incidenza di ipotensione è stata bassa (0,2%).

##### Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici aliskiren non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasilamlo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

#### Compromissione della funzione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato a pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasilamlo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

#### Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasilamlo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

#### Popolazione pediatrica

Aliskiren è un substrato della *glicoproteina-P* (P-gp) e vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei bambini con un sistema di trasporto del farmaco P-gp immaturo. L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto Rasilamlo è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Sono disponibili dati limitati di sicurezza da uno studio di farmacocinetica sul trattamento di aliskiren in 39 bambini ipertesi di età compresa tra 6 e meno di 18 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Informazioni sulle interazioni di Rasilamlo

Non sono stati effettuati per Rasilamlo studi di interazione con altri medicinali. Pertanto, in questo paragrafo si forniscono informazioni sulle interazioni con altri medicinali note per i singoli principi attivi.

Nei volontari sani la somministrazione contemporanea di aliskiren e amlodipina non provoca modifiche significative dell'esposizione farmacocinetica allo stato stazionario (area sotto la curva, AUC) e della concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di entrambi i componenti.

#### Informazioni sulle interazioni di aliskiren

*Controindicato (vedere paragrafo 4.3)*

- *Inibitori potenti della P-gp*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

*Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)*

- *Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali*

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di arancia o di mela con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% dell'AUC di aliskiren o la riduzione del 63% dell'AUC di aliskiren, rispettivamente. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di frutta insieme con Rasilamlo a causa del rischio di fallimento terapeutico. L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato. Comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali. Pertanto, le bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe, non devono essere assunte insieme a Rasilamlo.

### *Duplici blocco del RAAS con aliskiren, ARB o ACEI*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACEI, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### *L'uso concomitante richiede cautela*

#### *- Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren (vedere paragrafo 5.2). In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### *- Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### *- Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico.

#### *- Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### *- Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di monitorare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2). I dati clinici disponibili non suggeriscono un effetto additivo dei diversi tipi di alimenti e/o bevande, comunque il potenziale di riduzione di biodisponibilità di aliskiren dovuto a questo effetto additivo non è stato studiato e non può essere pertanto escluso. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di aliskiren con il succo di frutta o con bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe.

*Nessuna interazione*

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.
- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) o cimetidina (↑19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.
- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.
- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con atenololo, digossina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C<sub>max</sub> di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di frutta).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

*Richiesta cautela con l'uso concomitante*

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

*Nessuna interazione*

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasilamlo devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasilamlo non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS (sistema renina-angiotensina- aldosterone) sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

Rasilamlo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasilamlo è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasilamlo deve essere interrotto appena possibile.

### Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

Poichè esistono informazioni insufficienti/limitate nell'uomo o nell'animale sull'escrezione di aliskiren e di amlodipina nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Non è pertanto raccomandato l'uso di Rasilamlo in donne che allattano.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Rasilamlo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasilamlo.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che con Rasilamlo possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Rasilamlo presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasilamlo e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren e amlodipina. Le informazioni di sicurezza di Rasilamlo in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti per Rasilamlo sono ipotensione ed edema periferico. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasilamlo (aliskiren e amlodipina) e incluse nell'elenco tabulato delle reazioni avverse possono insorgere con Rasilamlo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse osservate con Rasilamlo o con uno o entrambi i componenti in monoterapia sono incluse nella tabella sottostante. Per le reazioni avverse osservata con più di un componente di una combinazione a dose fissa, la frequenza maggiore è elencata nella tabella sottostante.

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche <sup>a</sup> , reazioni di ipersensibilità <sup>a</sup>
Molto raro	Reazioni allergiche <sup>am</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Iperglicemia <sup>am</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Insonnia <sup>am</sup> , sbalzi di umore (inclusa ansia) <sup>am</sup> , depressione <sup>am</sup>
Raro	Confusione <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Sonnolenza <sup>am</sup> , cefalea (specialmente all'inizio del trattamento) <sup>am</sup>
Non comune	Tremore <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , sincope <sup>am</sup> , ipoestesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Molto raro	Ipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periferica <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia) <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito <sup>am</sup>
Non nota	Vertigine <sup>a</sup>
<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Capogiro <sup>a,am</sup> , palpitazioni <sup>a,am</sup> , edema periferico <sup>c,a,am*</sup>
Molto raro	Infarto miocardico <sup>am</sup> , aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) <sup>am</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate <sup>am</sup> , ipotensione <sup>c,a,am</sup>
Molto raro	Vasculite <sup>am</sup>

<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Dispnea <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a, am</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea <sup>a</sup> , dolore addominale <sup>am</sup> , nausea <sup>a, am</sup>
Non comune	Vomito <sup>a, am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi) <sup>am</sup> , bocca secca <sup>am</sup>
Molto raro	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , iperplasia gengivale <sup>am</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite <sup>a, am</sup> , ittero <sup>a, am</sup> , aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi) <sup>am</sup>
Non nota	Disordini epatici <sup>a, **</sup> , insufficienza epatica <sup>a, ***</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson <sup>a</sup> , necrolisi epidermica tossica (TEN) <sup>a</sup> , reazioni della mucosa orale <sup>a</sup> , rash <sup>a, am</sup> , prurito <sup>a, am</sup> , orticaria <sup>a, am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , porpora <sup>am</sup> , scolorimento della pelle <sup>am</sup> , iperidrosi <sup>am</sup> , esantema <sup>am</sup>
Raro	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Molto raro	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite esfoliativa <sup>am</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>am</sup> , edema di Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilità <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia <sup>a, am</sup> , gonfiore delle caviglie <sup>am</sup>
Non comune	Mialgia <sup>am</sup> , crampi muscolari <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta <sup>a</sup> , compromissione della funzione renale <sup>a</sup> , disturbo della minzione <sup>am</sup> , nicturia <sup>am</sup> , aumento della frequenza urinaria <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Impotenza <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento <sup>am</sup>
Non comune	Dolore toracico <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dolore <sup>am</sup> , malessere <sup>am</sup>
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Iperkaliemia <sup>a</sup>
Non comune	Aumento degli enzimi epatici <sup>a</sup> , aumento di peso <sup>am</sup> , diminuzione di peso <sup>am</sup>
Raro	Diminuzione di emoglobina <sup>a</sup> , diminuzione di ematocrito <sup>a</sup> , aumento della creatinina plasmatica <sup>a</sup>
Non nota	Iponatriemia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reazione avversa osservata con Rasilamlo;

<sup>a</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con aliskiren;

<sup>am</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con amlodipine; \* L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. Negli studi clinici la reazione avversa più frequentemente riportata con Rasilamlo è stata edema periferico che insorgeva con una frequenza inferiore o uguale a quella dei corrispondenti dosaggi di amlodipina ma superiore a quella di aliskiren; \*\*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica;

\*\*\*Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasilamlo, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

#### Aliskiren

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

#### *Esami di laboratorio*

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### *Popolazione pediatrica*

Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

### Amlodipina

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non vi è esperienza di sovradosaggio con Rasilamlo. Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasilamlo dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo di aliskiren e di amlodipina.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

### Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasilamlo, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina, codice ATC: C09XA53

Rasilamlo associa due composti antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti.

#### Rasilamlo

L'uso del trattamento di associazione di aliskiren e amlodipina deriva dalle azioni di questi due medicinali su sistemi diversi ma complementari che regolano la pressione arteriosa. I calcio antagonisti agiscono inibendo il flusso del calcio a livello della muscolatura liscia vasale nella parete dei vasi, impedendo quindi la contrazione della cellula muscolare liscia e la vasocostrizione. Gli inibitori della renina sopprimono l'attività enzimatica della renina e quindi bloccano la formazione di angiotensina II, la principale molecola effettrice del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'angiotensina II provoca vasocostrizione e riassorbimento di sodio e di acqua. Di conseguenza, l'amlodipina inibisce direttamente la vasocostrizione e riduce la resistenza vascolare mentre aliskiren, mediante il controllo della produzione di angiotensina II, può anche inibire la vasocostrizione ma in aggiunta sposta l'acqua e il bilancio del sodio verso livelli necessari per condizioni normotensive. L'azione combinata di aliskiren e amlodipina su questi due fattori che regolano a livello centrale la pressione arteriosa (effetti ipertensivi mediati dalla vasocostrizione e dal RAAS) ha come risultato un effetto antipertensivo più efficace di quello osservato con la monoterapia.

Rasilamlo è stato studiato in un numero di studi clinici controllati verso attivo e placebo e in studi a lungo termine con il coinvolgimento in totale di 5.570 pazienti con ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica compresa tra 90 mmHg e 109 mmHg).

In pazienti ipertesi non controllati dalle singole monoterapie, la somministrazione di Rasilamlo una volta al giorno ha prodotto riduzioni dose dipendenti clinicamente significative della pressione sistolica e diastolica.

Quando somministrato a pazienti nei quali la pressione arteriosa non è stata adeguatamente controllata né da aliskiren né da amlodipina, Rasilamlo ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa più ampie rispetto a quelle osservate con le singole monoterapie già dopo una settimana di trattamento e l'effetto massimo è stato quasi raggiunto dopo quattro settimane di terapia.

In uno studio su 820 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 18,0/13,1 mmHg, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. Anche l'associazione alla dose 300 mg/5 mg ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa statisticamente più ampia rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 584 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 300/5 mg e 300/10 mg rispetto ad aliskiren 300 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella pressione sistolica (PAS)  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 847 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 10 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg rispettivamente, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad amlodipina 10 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 549 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 150/10 mg e 300/10 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 545 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 5 mg, l'associazione di aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg ha prodotto una riduzione più ampia della pressione arteriosa rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti in trattamento con amlodipina 5 mg.

In uno studio randomizzato della durata di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, fattoriale su 1.688 pazienti randomizzati con ipertensione da lieve a moderata, il trattamento con Rasilamlo ai dosaggi da 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) clinicamente significative, dose dipendenti, che variavano rispettivamente tra 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, rispetto a 15,4/10,2 mmHg per aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg per amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg con il placebo in una popolazione di pazienti con pressione arteriosa media al basale di 157,3/99,7 mmHg. Queste sono risultate statisticamente significative rispetto al placebo e ad aliskiren per tutti i dosaggi. Le riduzioni della pressione arteriosa con l'associazione si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. In una sottopopolazione di 1.069 pazienti, Rasilamlo ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) che variavano tra 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (la sottopopolazione di pazienti senza letture aberranti, definita come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

La sicurezza di Rasilamlo è stata valutata in studi della durata fino ad un anno.

Gli effetti di Rasilamlo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e sul danno d'organo bersaglio non sono al momento noti.

Rasilamlo è stato somministrato a più di 2.800 pazienti nell'ambito di studi clinici conclusi, compresi 372 pazienti per un anno o più. Il trattamento con Rasilamlo a dosi fino a 300 mg/10 mg ha avuto un'incidenza complessiva di esperienze avverse simile alle monoterapie. L'incidenza di eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età, indice di massa corporea, razza o etnia. Non vi sono state nuove reazioni avverse che si manifestavano in particolare con Rasilamlo in aggiunta a quelle note per essere associate con le singole monoterapie. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo condotto in 1.688 pazienti con ipertensione lieve o moderata, l'interruzione della terapia causata da un evento avverso clinico si è verificata nell'1,7% dei pazienti trattati con Rasilamlo rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con placebo.

### Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

### *Ipertensione*

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani ( $\geq 65$  anni) e molto anziani (30%  $\geq 75$  anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativa statisticamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composto di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati finali dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,097 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95,4%: 0,987, 1,218, test a due code p=0,0787). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (38,2% versus 30,3%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,5% versus 12,4%), iperkaliemia (39,1% versus 29,0%), eventi correlati all'ipotensione (19,9% versus 16,3%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,7%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Aliskiren 150 mg (aumentato a 300 mg se tollerato) in aggiunta alla terapia convenzionale è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo su 1.639 pazienti con frazione di eiezione ridotta ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per scompenso cardiaco entro 6 mesi; gli endpoint secondari erano valutati entro 12 mesi.

Lo studio non ha dimostrato un beneficio di aliskiren quando somministrato in aggiunta alla terapia standard per scompenso cardiaco acuto e ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito. I risultati dello studio indicano un effetto non significativo di aliskiren con un rapporto di rischio di 0,92 (intervallo di confidenza del 95%: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs placebo). Sono stati riportati effetti diversi del trattamento con aliskiren sulla mortalità complessiva entro 12 mesi a seconda del grado di diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito il rapporto di rischio era di 1,64 in favore del placebo (intervallo di confidenza del 95%: 1,15-2,23), mentre il rapporto di rischio nel sottogruppo dei pazienti senza diabete è stato di 0,69 in favore di aliskiren (intervallo di confidenza del 95%: 0,50-0,94); il valore- $p$  per l'interazione era = 0,0003. È stato osservato nel gruppo di aliskiren un aumento dell'incidenza di iperkaliemia (20,9% contro 17,5%), compromissione renale/insufficienza renale (16,6% contro 12,1%) e ipotensione (17,1% contro 12,6%) in confronto al placebo e questo incremento era maggiore nei pazienti con diabete.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca.

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

#### Amlodipina

La componente amlodipina di Rasilamlo inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul  $dp/dt$  o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

#### *Uso in pazienti con insufficienza cardiaca*

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### *Uso in pazienti con ipertensione*

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasilamlo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Aliskiren

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  del 76% e l'AUC<sub>0-tau</sub> del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

### *Trasportatori*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren.

### *Distribuzione*

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### *Linearità*

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 17 anni di età trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I risultati di questo studio non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

I risultati di uno studio sulla MDR1 su tessuti umani *in vitro* suggeriscono un modello di maturazione del trasportatore MDR1 (P-gp) dipendente dall'età e dal tessuto. È stata osservata un'alta variabilità interindividuale dei livelli di espressione del mRNA (fino a 600 volte). L'espressione del mRNA della MDR1 epatica è stata statisticamente significativamente inferiore in campioni da feti, neonati e infanti fino a 23 mesi.

L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata. C'è una potenziale sovraesposizione ad aliskiren in bambini con un sistema MDR1 (P-gp) immaturo (vedere sopra "Trasportatori" e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

## Amlodipina

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

#### *Linearità*

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

#### Aliskiren/amlodipina

Dopo somministrazione orale di Rasilamlo, il tempo di concentrazione plasmatica di picco mediano è entro 3 ore per aliskiren e 8 ore per amlodipina. La velocità e l'entità dell'assorbimento di Rasilamlo in condizioni di digiuno sono risultate simili a quelle di aliskiren e amlodipina quando somministrati come singole monoterapie. Per Rasilamlo non è stato condotto uno studio di bioequivalenza nelle condizioni di assunzione di un pasto leggero.

I risultati di uno studio sull'effetto di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300 mg/10 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa di associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. In linea con la formulazione in monoterapia, il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina presente nella compressa di associazione fissa.

#### Caratteristiche dei pazienti

##### *Aliskiren*

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità della compromissione renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della  $C_{max}$  inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

### *Amlodipina*

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sono quelli attesi per il gruppo di età dei pazienti in questo studio (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzione renale.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

### *Studi su animali giovani*

Uno studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 8 giorni dopo la nascita per 4 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Sono state osservate elevata mortalità acuta (entro ore) e grave morbidità alle dosi di 100 e 300 mg/kg/die (2,3 e 6,8 volte la massima dose raccomandata per l'uomo (MRHD) espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita e senza manifestazione di segni o sintomi prodromici. Il rapporto tra la dose letale di 100 mg/kg/die e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) di 30 mg/kg/die è inaspettatamente basso.

Un altro studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 14 giorni dopo la nascita per 8 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Ritardata mortalità è stata osservata a 300 mg/kg/die (8,5 volte la MRHD espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita.

Per i ratti giovani sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sul comportamento e sulla capacità riproduttiva.

L'esposizione plasmatica di aliskiren (AUC) in ratti di 8 giorni è stata circa 4 volte superiore di quella osservata nei ratti di 14 giorni trattati con 100 mg/kg/die. L'esposizione plasmatica di aliskiren nei ratti di 14 giorni è stata tra 85 e 387 volte maggiore di quella osservata nei ratti di 64 giorni di età.

Uno studio a dose singola è stato condotto in ratti giovani di 14, 21, 24, 28, 31 o 36 giorni di età. Non sono state osservate mortalità o tossicità significativa. L'esposizione plasmatica è stata circa 100 volte superiore nei ratti di 14 giorni e 3 volte superiore nei ratti di 21 giorni rispetto ai ratti adulti.

Uno studio meccanicistico è stato condotto nel ratto per indagare la relazione tra l'età, l'esposizione ad aliskiren e la maturazione dell'espressione di MDR1 e OATP2. I risultati hanno mostrato che i cambiamenti dello sviluppo per l'esposizione ad aliskiren sono correlati con l'ontogenesi della maturazione del trasportatore nel digiuno, nel fegato, nel rene e nel cervello.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in ratti di età compresa tra 8 e 28 giorni dopo somministrazione endovenosa di aliskiren 3 mg/kg. La clearance di aliskiren aumentava in modo età-dipendente. Nei ratti di età da 8 o 14 giorni la clearance è risultata simile ma a queste età la clearance era solo il 23% circa di quella osservata nei ratti di 21 giorni di età e il 16% di quella nei ratti di 28 giorni di età.

Questi studi indicano che l'eccessiva esposizione ad aliskiren (>400 volte superiore nei ratti di 8 giorni di età rispetto ai ratti adulti) e l'elevata tossicità acuta in ratti giovani sono causate da una MDR1 immatura suggerendo che in pazienti pediatriche con MDR1 immatura, vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non clinicamente.

### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo\* di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

### *Carcinogenesi, Mutagenesi*

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

### Rasilamlo

Gli studi preclinici di sicurezza hanno dimostrato che nel ratto l'associazione di aliskiren ed amlodipina è stata ben tollerata. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale nel ratto della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con aliskiren e amlodipina, quando i principi attivi sono stati somministrati da soli. Non vi sono state nuove tossicità o aumento della gravità delle tossicità che risultavano associate a ciascun composto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Povidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister di PVC/PCTFE – Alu:  
18 mesi

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:  
18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse  
Confezioni multiple contenenti 280 compresse (20 confezioni da 14)

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 30, 90 compresse  
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa  
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse  
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49) e 280 compresse (20 confezioni da 14)

E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/029-042

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Aprile 2011  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come besilato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa di colore giallo-marrone, convessa, ovoidale con angoli smussati, con impresso "T12" su un lato e "NVR" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Rasilamlo è indicato per il trattamento dell'ipertensione essenziale nei pazienti adulti nei quali la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata con aliskiren o amlodipina in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata di Rasilamlo è una compressa una volta al giorno.

L'effetto antipertensivo si manifesta entro 1 settimana ed è quasi massimo dopo circa 4 settimane. Se dopo 4-6 settimane di terapia il controllo pressorio non viene raggiunto, la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 300 mg di aliskiren/10 mg di amlodipina. Il dosaggio deve essere personalizzato e aggiustato in funzione della risposta clinica del paziente.

Rasilamlo può essere somministrato con altri medicinali antipertensivi ad eccezione dell'uso in associazione con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o con i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB) in pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia in pazienti non adeguatamente controllati con aliskiren o amlodipina in monoterapia*

Rasilamlo 300 mg/10 mg può essere somministrato ai pazienti nei quali non viene raggiunto un adeguato controllo pressorio con 300 mg di aliskiren o 10 mg di amlodipina in monoterapia o con Rasilamlo 150 mg/10 mg o Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Per raggiungere analoghe riduzioni della pressione arteriosa, un paziente che manifesta reazioni avverse dose limitanti con uno dei due componenti in monoterapia può essere trasferito a Rasilamlo con un dosaggio inferiore di tale componente.

Si raccomanda di individuare la dose efficace di ciascuno dei due componenti prima di passare alla associazione fissa. Quando clinicamente appropriato e in linea con la posologia sopra descritta, si può considerare il passaggio diretto dalla monoterapia alla associazione fissa.

## Popolazioni speciali

### *Compromissione della funzione renale*

Non è richiesto un aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione della funzione renale da lieve a moderata (GFR 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, rispettivamente, vedere paragrafi 4.4 e 5.2). Rasilamlo non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Compromissione della funzione epatica*

Non sono stati stabiliti dosaggi specifici di amlodipina per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. La farmacocinetica dell'amlodipina non è stata studiata nella compromissione epatica grave: pertanto si deve prestare cautela nella somministrazione di Rasilamlo in pazienti con compromissione della funzione epatica.

### *Anziani (oltre i 65 anni)*

Vi è una esperienza limitata con Rasilamlo, in particolare in pazienti di 75 anni e oltre. Pertanto si deve prestare particolare cautela in questi pazienti. Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata di aliskiren è 150 mg. Nella maggioranza dei pazienti anziani non è stata osservata una riduzione ulteriore clinicamente significativa della pressione con l'aumento della dose a 300 mg.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Rasilamlo nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Rasilamlo è controindicato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni a causa di problemi di sicurezza per il potenziale di sovrapposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo di somministrazione

Uso orale. Le compresse devono essere deglutite intere con un po' di acqua. Rasilamlo deve essere assunto con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Deve essere evitata la somministrazione contemporanea con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) (vedere paragrafo 4.5).

## **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri derivati della diidropiridina.
- Storia di angioedema con aliskiren.
- Angioedema ereditario o idiopatico
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'uso concomitante di aliskiren con ciclosporina e itraconazolo, due inibitori potenti della glicoproteina-P (P-gp), e con altri potenti inibitori della P-gp (ad es. chinidina) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).
- L'uso concomitante di Rasilamlo con un ACEI o un ARB è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Grave ipotensione.
- Shock (compreso shock cardiogeno).
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (ad es. stenosi aortica di alto grado).
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto miocardico acuto.
- Bambini dalla nascita a meno di 2 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

##### Generale

In caso di diarrea grave e persistente, la terapia con Rasilamlo deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8).

Come con qualsiasi agente antipertensivo, un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa nei pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cardiovascolare ischemica potrebbe causare infarto del miocardio o ictus.

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina durante crisi ipertensive non sono state stabilite.

##### Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Ipotensione, sincope, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale acuta) sono stati segnalati in individui sensibili, soprattutto in caso di associazione di prodotti medicinali che influenzano questo sistema (vedere paragrafo 5.1). Il duplice blocco del RAAS mediante somministrazione di aliskiren con un ACEI o un ARB non è pertanto raccomandato. Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la stretta supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.

##### Insufficienza cardiaca

I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

Non sono disponibili dati su mortalità e morbilità cardiovascolare per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 5.1).

Aliskiren deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca in trattamento con furosemide o torasemide (vedere paragrafo 4.5).

##### Rischio di ipotensione sintomatica

Potrebbe verificarsi ipotensione sintomatica dopo l'inizio della terapia con Rasilamlo nei seguenti casi:

- Pazienti con severa deplezione idrica o deplezione sodica (ad es. coloro che sono in terapia con alte dosi di diuretici) o
- Uso combinato di aliskiren con altri medicinali che agiscono sul RAAS.

La deplezione di volume o di sodio deve essere corretta prima di iniziare la somministrazione di Rasilamlo, oppure il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico. In studi clinici controllati di breve durata nei pazienti con ipertensione non complicata trattati con Rasilamlo, l'incidenza di ipotensione è stata bassa (0,2%).

##### Compromissione della funzione renale

Negli studi clinici aliskiren non è stato studiato in pazienti ipertesi con grave compromissione della funzione renale (creatinina sierica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  o  $1,70 \text{ mg/dl}$  nelle donne e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  o  $2,00 \text{ mg/dl}$  negli uomini e/o  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), storia di dialisi, sindrome nefrosica o ipertensione renovascolare. Rasilamlo non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale ( $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Come per altri medicinali che agiscono sul RAAS, si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato in presenza di condizioni che predispongono a disfunzione renale come ipovolemia (ad es. causata da emorragia, diarrea grave o prolungata, vomito prolungato, ecc.), malattia cardiaca, malattia epatica, diabete mellito o malattia renale. In pazienti a rischio trattati con aliskiren nell'esperienza post-marketing è stata segnalata insufficienza renale acuta, reversibile con l'interruzione del trattamento. Nel caso di insorgenza di qualsiasi segno di insufficienza renale, si deve prontamente interrompere il trattamento con aliskiren.

Nell'esperienza post-marketing sono stati osservati con aliskiren aumenti del potassio sierico che possono essere esacerbati dall'uso in associazione con altre sostanze che agiscono sul RAAS o con farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

#### Compromissione della funzione epatica

L'emivita plasmatica di amlodipina è prolungata e i valori dell'AUC sono maggiori in pazienti con funzionalità epatica compromessa; per questi pazienti non sono stati stabiliti specifici dosaggi. Si deve prestare cautela quando Rasilamlo è somministrato a pazienti con compromissione della funzione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Stenosi della valvola aortica e mitrale, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva

Come per altri vasodilatatori, si consiglia particolare cautela nei pazienti affetti da stenosi aortica e mitralica o da cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

#### Stenosi dell'arteria renale

Non sono disponibili dati da studi clinici controllati sull'uso di Rasilamlo in pazienti con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale o stenosi di rene unico. Tuttavia, come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, esiste un aumento del rischio di insufficienza renale quando pazienti con stenosi dell'arteria renale vengono trattati con aliskiren. Pertanto si deve prestare cautela in questi pazienti. Nel caso di insorgenza di insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

#### Reazioni anafilattiche e angioedema

Nell'esperienza post-marketing sono state osservate reazioni anafilattiche in corso di trattamento con aliskiren (vedere paragrafo 4.8). Come con altri medicinali che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, nei pazienti trattati con aliskiren sono stati riportati angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua).

Una percentuale di questi pazienti ha avuto una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi accompagnavano l'uso di altri medicinali potenzialmente causa di angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o i bloccanti del recettore dell'angiotensina) (vedere paragrafo 4.8).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB (vedere paragrafo 4.8).

È necessaria particolare cautela nei pazienti con predisposizione all'ipersensibilità.

I pazienti con una storia di angioedema possono avere un aumentato rischio di sviluppare angioedema durante il trattamento con aliskiren (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Pertanto si deve essere cauti nel prescrivere aliskiren a pazienti con una storia di angioedema e, tali pazienti devono essere strettamente monitorati durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), in particolare all'inizio del trattamento.

Nel caso di insorgenza di reazioni anafilattiche o angioedema, Rasilamlo deve essere prontamente interrotto e si deve instaurare una terapia appropriata nonché il monitoraggio fino a risoluzione completa e permanente dei segni e sintomi insorti. I pazienti devono essere informati di comunicare al medico qualsiasi segno indicativo di reazioni allergiche, in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, gonfiore del viso, delle estremità, degli occhi, delle labbra o della lingua. Nel caso ci sia il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, si deve somministrare adrenalina. Inoltre devono essere adottate le misure necessarie per mantenere la pervietà delle vie respiratorie.

#### Popolazione pediatrica

Aliskiren è un substrato della *glicoproteina-P* (P-gp) e vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren nei bambini con un sistema di trasporto del farmaco P-gp immaturo. L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Pertanto Rasilamlo è controindicato nei bambini dalla nascita a meno di 2 anni e non deve essere utilizzato in bambini di età compresa tra 2 e meno di 6 anni.

Sono disponibili dati limitati di sicurezza da uno studio di farmacocinetica sul trattamento di aliskiren in 39 bambini ipertesi di età compresa tra 6 e meno di 18 anni (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Informazioni sulle interazioni di Rasilamlo

Non sono stati effettuati per Rasilamlo studi di interazione con altri medicinali. Pertanto, in questo paragrafo si forniscono informazioni sulle interazioni con altri medicinali note per i singoli principi attivi.

Nei volontari sani la somministrazione contemporanea di aliskiren e amlodipina non provoca modifiche significative dell'esposizione farmacocinetica allo stato stazionario (area sotto la curva, AUC) e della concentrazione massima ( $C_{max}$ ) di entrambi i componenti.

#### Informazioni sulle interazioni di aliskiren

*Controindicato (vedere paragrafo 4.3)*

##### *- Inibitori potenti della P-gp*

Uno studio di interazione a dose singola condotto in volontari sani ha dimostrato che la ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta la  $C_{max}$  di aliskiren 75 mg di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. L'aumento può essere superiore alle dosi più alte di aliskiren. In volontari sani, l'itraconazolo (100 mg) aumenta l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren (150 mg) di 6,5 e 5,8 volte rispettivamente. Pertanto è controindicato l'uso concomitante di aliskiren e di inibitori potenti della P-gp (vedere paragrafo 4.3).

*Non raccomandato (vedere paragrafo 4.2)*

##### *- Succo di frutta e bevande contenenti estratti vegetali*

La somministrazione di succo di frutta e di aliskiren ha portato ad una diminuzione dell'AUC e della  $C_{max}$  di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di pompelmo con aliskiren 150 mg ha prodotto una diminuzione del 61% dell'AUC di aliskiren e la somministrazione concomitante con aliskiren 300 mg ha prodotto una riduzione del 38% dell'AUC di aliskiren. La somministrazione concomitante di succo di arancia o di mela con aliskiren 150 mg ha prodotto una riduzione del 62% dell'AUC di aliskiren o la riduzione del 63% dell'AUC di aliskiren, rispettivamente. E' possibile che questa riduzione sia dovuta ad una inibizione della captazione di aliskiren mediata dai polipeptidi di trasporto degli anioni organici causata da componenti del succo di frutta nel tratto gastrointestinale. Pertanto non si deve assumere succo di frutta insieme con Rasilamlo a causa del rischio di fallimento terapeutico. L'effetto di bevande a base di estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe) sull'assorbimento di aliskiren non è stato investigato. Comunque, composti potenzialmente inibenti l'assorbimento di aliskiren mediato da polipeptidi trasportatori degli anioni organici sono ampiamente presenti nella frutta, nella verdura e in molti altri prodotti vegetali. Pertanto, le bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe, non devono essere assunte insieme a Rasilamlo.

### *Duplici blocco del RAAS con aliskiren, ARB o ACEI*

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACEI, ARB o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, ictus, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

### *L'uso concomitante richiede cautela*

#### *- Interazioni con la P-gp*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren (vedere paragrafo 5.2). In uno studio clinico la rifampicina, che è un induttore della P-gp, ha ridotto la biodisponibilità di aliskiren di circa il 50%. Altri induttori della P-gp (erba di San Giovanni) potrebbero quindi diminuire la biodisponibilità di aliskiren. Anche se per aliskiren non è stato studiato questo aspetto, è noto che la P-gp controlla anche l'assorbimento tissutale di una varietà di substrati e gli inibitori della P-gp possono aumentare i rapporti di concentrazione dal tessuto al plasma. Pertanto i livelli tissutali possono essere aumentati dagli inibitori della P-gp in misura maggiore dei livelli plasmatici. Il potenziale di interazioni farmacologiche a livello del sito della P-gp dipende probabilmente dal grado di inibizione di questo trasportatore.

#### *- Inibitori moderati della P-gp*

La somministrazione contemporanea di ketoconazolo (200 mg) o di verapamil (240 mg) e aliskiren (300 mg) ha portato rispettivamente ad un aumento del 76% o del 97% dell'AUC di aliskiren. La variazione nei livelli plasmatici di aliskiren in presenza di ketoconazolo o di verapamil è da attendersi nell'intervallo che si raggiungerebbe se la dose di aliskiren fosse raddoppiata; dosi di aliskiren sino a 600 mg, ovvero due volte la massima dose terapeutica raccomandata, sono risultate ben tollerate negli studi clinici controllati. Studi preclinici indicano che la somministrazione contemporanea di aliskiren e ketoconazolo aumenta l'assorbimento gastrointestinale di aliskiren e ne diminuisce l'escrezione biliare. Pertanto si deve prestare attenzione quando aliskiren è somministrato con ketoconazolo, verapamil o altri inibitori moderati della P-gp (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarone).

#### *- Medicinali che alterano i livelli sierici di potassio*

L'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS, di FANS o di agenti che aumentano i livelli sierici di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, eparina) può portare ad aumenti del potassio sierico. Si consiglia cautela se si rende necessario l'uso contemporaneo con un agente che altera i livelli del potassio sierico.

#### *- Medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS)*

Come con altri medicinali che agiscono sul RAAS, i FANS possono ridurre l'effetto antipertensivo di aliskiren. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (pazienti disidratati o pazienti anziani) la somministrazione concomitante di aliskiren e FANS può portare ad un ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che di solito è reversibile. Pertanto la combinazione di aliskiren con un FANS richiede cautela, in particolare nei pazienti anziani.

#### *- Furosemide e torasemide*

La co-somministrazione orale di aliskiren e furosemide non ha alterato la farmacocinetica di aliskiren ma ha ridotto l'esposizione alla furosemide del 20-30% (l'effetto di aliskiren sulla furosemide somministrata per via intramuscolare o endovenosa non è stato indagato). Dopo dosi multiple di furosemide (60 mg/die) somministrate in concomitanza con aliskiren (300 mg/die) a pazienti con insufficienza cardiaca, l'escrezione urinaria di sodio e il volume delle urine si sono ridotti durante le prime 4 ore del 31% e 24%, rispettivamente, rispetto alla sola furosemide. Il peso medio dei pazienti trattati contemporaneamente con furosemide e aliskiren 300 mg (84,6 kg) era maggiore rispetto al peso dei pazienti trattati con la sola furosemide (83,4 kg). Con aliskiren 150 mg/die sono state osservate piccole variazioni della farmacocinetica e dell'efficacia della furosemide.

I dati clinici disponibili non hanno indicato un uso di dosi maggiori di torasemide dopo la co-somministrazione con aliskiren. L'escrezione renale della torasemide è notoriamente mediata dai trasportatori di anioni organici (OAT). Aliskiren è escreto in minima parte per via renale, e solo lo 0,6% della dose viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale (vedere paragrafo 5.2). Comunque, poiché è stato dimostrato che aliskiren è un substrato per il polipeptide di trasporto degli anioni organici 1A2 (OATP1A2) (vedere l'interazione con gli inibitori del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)), aliskiren potrebbe ridurre l'esposizione plasmatica alla torasemide attraverso un'interferenza con il processo di assorbimento.

Nei pazienti trattati sia con aliskiren sia con furosemide orale o torasemide, si raccomanda pertanto di monitorare gli effetti della furosemide o della torasemide quando si inizia e si aggiusta la terapia con furosemide, torasemide o aliskiren per evitare variazioni del volume dei fluidi extracellulari e possibili situazioni di sovraccarico di volume (vedere paragrafo 4.4).

- *Warfarin*

L'effetto di aliskiren sulla farmacocinetica di warfarin non è stato valutato.

- *Interazioni con il cibo*

E' stato dimostrato che pasti (a basso o alto contenuto lipidico) riducono sostanzialmente l'assorbimento di aliskiren (vedere paragrafo 4.2). I dati clinici disponibili non suggeriscono un effetto additivo dei diversi tipi di alimenti e/o bevande, comunque il potenziale di riduzione di biodisponibilità di aliskiren dovuto a questo effetto additivo non è stato studiato e non può essere pertanto escluso. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di aliskiren con il succo di frutta o con bevande contenenti estratti vegetali, inclusi gli infusi di erbe.

*Nessuna interazione*

- Le sostanze esaminate negli studi di farmacocinetica clinica con aliskiren comprendono acenocumarolo, celecoxib, pioglitazone, allopurinolo, isosorbide-5-mononitrato e idroclorotiazide. Non sono state riscontrate interazioni.

- La somministrazione contemporanea di aliskiren e metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) o cimetidina (↑19%) ha prodotto una variazione della  $C_{max}$  o dell'AUC di aliskiren compresa tra il 20% e il 30%. In caso di somministrazione con atorvastatina, l'AUC e la  $C_{max}$  di aliskiren allo stato stazionario sono aumentate del 50%. La somministrazione contemporanea di aliskiren non influisce significativamente sulla farmacocinetica di atorvastatina, metformina o amlodipina. Non è quindi necessario un aggiustamento della dose di aliskiren o di questi medicinali somministrati contemporaneamente.

- La biodisponibilità della digossina e di verapamil può essere leggermente diminuita da aliskiren.

- *Interazioni con il citocromo P450 (CYP450)*

Aliskiren non inibisce gli isoenzimi del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). Aliskiren non induce il CYP3A4. Pertanto non sono da attendersi influenze di aliskiren sull'esposizione sistemica di sostanze che inibiscono, inducono o sono metabolizzate da questi enzimi. Aliskiren è metabolizzato in minima parte dagli enzimi del CYP450. Perciò non sono da attendersi interazioni dovute a inibizione o induzione degli isoenzimi del CYP450. Tuttavia, gli inibitori del CYP3A4 di frequente influenzano anche la P-gp. Di conseguenza ci si può attendere un aumento dell'esposizione ad aliskiren durante la somministrazione contemporanea di inibitori del CYP3A4 che inibiscono anche la P-gp (vedere le interazioni con la P-gp al paragrafo 4.5).

- *Substrati della P-gp o deboli inibitori*

Non si sono osservate interazioni clinicamente rilevanti con atenololo, digossina o cimetidina. In caso di somministrazione contemporanea di atorvastatina (80 mg), l'AUC e C<sub>max</sub> di aliskiren (300 mg) allo stato stazionario sono aumentati del 50%. Nei modelli animali sperimentali, è stato dimostrato che la P-gp svolge un ruolo determinante nella biodisponibilità di aliskiren. Gli induttori della P-gp (erba di San Giovanni, rifampicina) possono pertanto ridurre la biodisponibilità di aliskiren.

- *Inibitori dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici (OATP)*

Studi preclinici indicano che aliskiren potrebbe essere un substrato dei polipeptidi di trasporto degli anioni organici. Pertanto esiste il potenziale per interazioni tra gli inibitori di OATP e aliskiren quando somministrati in concomitanza (vedere interazioni con succo di frutta).

Informazioni su interazioni relative ad amlodipina

Effetti di altri medicinali su amlodipina

*Richiesta cautela con l'uso concomitante*

- *Inibitori del CYP3A4*

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori del CYP3A4 potenti o moderati (inibitori della proteasi, antifungini azolici, macrolidi quali eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare un aumento significativo dell'esposizione all'amlodipina. Il significato clinico di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciato negli anziani. Pertanto possono essere richiesti un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

- *Induttori del CYP3A4*

Non ci sono dati disponibili relativamente all'effetto degli induttori del CYP3A4 sull'amlodipina. L'uso concomitante degli induttori del CYP3A4 (ad esempio rifampicina, *Hypericum perforatum*) può diminuire le concentrazioni plasmatiche di amlodipina. Amlodipina deve essere usata con cautela nei casi di somministrazione concomitante di induttori del CYP3A4.

- *Succo di pompelmo*

La somministrazione di amlodipina con pompelmo o succo di pompelmo non è raccomandata poiché può aumentare la biodisponibilità in alcuni pazienti, con un'accentuazione dell'effetto di riduzione della pressione arteriosa.

- *Dantrolene (infusione)*

Negli animali, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare associati a iperkaliemia in seguito a somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di bloccanti dei canali del calcio come amlodipina in pazienti soggetti all'ipertermia maligna e nel trattamento dell'ipertermia maligna.

Effetti di amlodipina su altri medicinali

- Gli effetti di riduzione della pressione arteriosa di amlodipina si aggiungono a quelli di altri medicinali antipertensivi.

- La co-somministrazione di dosi multiple di amlodipina 10 mg con simvastatina 80 mg ha causato un aumento del 77% dell'esposizione alla simvastatina rispetto alla sola simvastatina. Si raccomanda di limitare la dose di simvastatina a 20 mg al giorno nei pazienti in trattamento con amlodipina.

*Nessuna interazione*

- In studi clinici di interazione, l'amlodipina non ha influenzato la farmacocinetica di atorvastatina, digossina, warfarin o ciclosporina.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

I prescrittori di Rasilamlo devono avvertire le donne potenzialmente fertili in merito al potenziale rischio durante la gravidanza. Il passaggio ad un opportuno trattamento antipertensivo alternativo deve essere effettuato in anticipo prima di pianificare una gravidanza in quanto Rasilamlo non deve essere utilizzato in donne che stanno pianificando una gravidanza.

### Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di aliskiren in donne in gravidanza. Aliskiren non è risultato teratogeno nel ratto o nel coniglio (vedere paragrafo 5.3). Altre sostanze che agiscono direttamente sul RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) sono state associate a gravi malformazioni fetali e morte neonatale. Come per ogni medicinale che agisce direttamente sul RAAS, aliskiren non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza ed è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Non è stata stabilita la sicurezza di amlodipina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione nel ratto non hanno mostrato tossicità ad eccezione di un ritardo nel parto e di un prolungamento della durata del travaglio a dosi 50 volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 5.3). L'uso in gravidanza è raccomandato solo quando non ci siano altri trattamenti alternativi più sicuri e nel caso la stessa malattia comporti un rischio maggiore per la madre e il feto.

Rasilamlo non deve essere usato durante il primo trimestre di gravidanza. Rasilamlo è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Se nel corso della terapia viene accertata una gravidanza, l'uso di Rasilamlo deve essere interrotto appena possibile.

### Allattamento

Non è noto se aliskiren e/o amlodipina siano escreti nel latte umano. Nel ratto è stato osservato che aliskiren viene escreto nel latte.

Poiché esistono informazioni insufficienti/limitate nell'uomo o nell'animale sull'escrezione di aliskiren e di amlodipina nel latte materno, il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Non è pertanto raccomandato l'uso di Rasilamlo in donne che allattano.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Rasilamlo tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non vi sono dati clinici sulla fertilità con l'uso di Rasilamlo.

In alcuni pazienti trattati con bloccanti dei canali del calcio sono state riportate modificazioni biochimiche reversibili alla testa degli spermatozoi. Non sono disponibili dati clinici sufficienti sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità. In uno studio sui ratti, sono stati riportati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). La fertilità del ratto non è stata influenzata a dosi di aliskiren fino a 250 mg/kg/die (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari si deve considerare che con Rasilamlo possono occasionalmente verificarsi capogiri o sonnolenza.

Amlodipina altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se i pazienti che assumono amlodipina manifestassero capogiri, cefalea, stanchezza o nausea, la capacità di reazione può essere alterata.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di Rasilamlo presentato di seguito si basa su studi clinici condotti con Rasilamlo e sul profilo di sicurezza noto dei singoli componenti aliskiren e amlodipina. Le informazioni di sicurezza di Rasilamlo in pazienti di 75 anni e oltre sono limitate.

Le reazioni avverse più frequenti per Rasilamlo sono ipotensione ed edema periferico. Le reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti di Rasilamlo (aliskiren e amlodipina) e incluse nell'elenco tabulato delle reazioni avverse possono insorgere con Rasilamlo.

Elenco tabulato delle reazioni avverse:

Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, elencando per prima la più frequente, con l'utilizzo della seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. Le reazioni avverse osservate con Rasilamlo o con uno o entrambi i componenti in monoterapia sono incluse nella tabella sottostante. Per le reazioni avverse osservata con più di un componente di una combinazione a dose fissa, la frequenza maggiore è elencata nella tabella sottostante.

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro	Reazioni anafilattiche <sup>a</sup> , reazioni di ipersensibilità <sup>a</sup>
Molto raro	Reazioni allergiche <sup>am</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto raro	Iperglicemia <sup>am</sup>
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune	Insonnia <sup>am</sup> , sbalzi di umore (inclusa ansia) <sup>am</sup> , depressione <sup>am</sup>
Raro	Confusione <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Sonnolenza <sup>am</sup> , cefalea (specialmente all'inizio del trattamento) <sup>am</sup>
Non comune	Tremore <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , sincope <sup>am</sup> , ipoestesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Molto raro	Ipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periferica <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	Disturbo visivo (inclusa diplopia) <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune	Tinnito <sup>am</sup>
Non nota	Vertigine <sup>a</sup>

<b>Patologie cardiache</b>	
Comune	Capogiro <sup>a,am</sup> , palpitazioni <sup>a,am</sup> , edema periferico <sup>c,a,am*</sup>
Molto raro	Infarto miocardico <sup>am</sup> , aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale) <sup>am</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	Vampate <sup>am</sup> , ipotensione <sup>c,a,am</sup>
Molto raro	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	Dispnea <sup>a,am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Diarrea <sup>a</sup> , dolore addominale <sup>am</sup> , nausea <sup>a,am</sup>
Non comune	Vomito <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , modifica delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi) <sup>am</sup> , bocca secca <sup>am</sup>
Molto raro	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , iperplasia gengivale <sup>am</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Molto raro	Epatite <sup>a,am</sup> , ittero <sup>a,am</sup> , aumento degli enzimi epatici (per lo più riferibile a colestasi) <sup>am</sup>
Non nota	Disordini epatici <sup>a,**</sup> , insufficienza epatica <sup>a,***</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR) incluso sindrome di Stevens Johnson <sup>a</sup> , necrolisi epidermica tossica (TEN) <sup>a</sup> , reazioni della mucosa orale <sup>a</sup> , rash <sup>a,am</sup> , prurito <sup>a,am</sup> , orticaria <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , porpora <sup>am</sup> , scolorimento della pelle <sup>am</sup> , iperidrosi <sup>am</sup> , esantema <sup>am</sup>
Raro	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Molto raro	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite esfoliativa <sup>am</sup> , sindrome di Stevens-Johnson <sup>am</sup> , edema di Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilità <sup>am</sup>
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Artralgia <sup>a,am</sup> , gonfiore delle caviglie <sup>am</sup>
Non comune	Mialgia <sup>am</sup> , crampi muscolari <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta <sup>a</sup> , compromissione della funzione renale <sup>a</sup> , disturbo della minzione <sup>am</sup> , nicturia <sup>am</sup> , aumento della frequenza urinaria <sup>am</sup>
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Non comune	Impotenza <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	Affaticamento <sup>am</sup>
Non comune	Dolore toracico <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dolore <sup>am</sup> , malessere <sup>am</sup>

<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	Iperkaliemia <sup>a</sup>
Non comune	Aumento degli enzimi epatici <sup>a</sup> , aumento di peso <sup>am</sup> , diminuzione di peso <sup>am</sup>
Raro	Diminuzione di emoglobina <sup>a</sup> , diminuzione di ematocrito <sup>a</sup> , aumento della creatinina plasmatica <sup>a</sup>
Non nota	Iponatriemia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reazione avversa osservata con Rasilamlo;

<sup>a</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con aliskiren;

<sup>am</sup> Reazione avversa osservata in monoterapia con amlodipine; \* L'edema periferico è una nota reazione avversa dose dipendente con amlodipina ed è stato anche riportato con la terapia con aliskiren durante l'esperienza post-marketing. Negli studi clinici la reazione avversa più frequentemente riportata con Rasilamlo è stata edema periferico che insorgeva con una frequenza inferiore o uguale a quella dei corrispondenti dosaggi di amlodipina ma superiore a quella di aliskiren; \*\*Casi isolati di disordini epatici con sintomi clinici ed evidenze di laboratorio di una più marcata disfunzione epatica; \*\*\*Incluso un caso di 'insufficienza epatica fulminante' osservata nell'esperienza post-marketing, per la quale non si può escludere una correlazione con aliskiren.

#### Ulteriori informazioni sui singoli componenti

Reazioni avverse precedentemente riportate per uno dei singoli componenti possono insorgere con Rasilamlo, anche se non sono state osservate negli studi clinici.

#### Aliskiren

Descrizione di alcune reazioni avverse:

Durante il trattamento con aliskiren si sono verificate reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche e angioedema.

Nell'ambito di studi clinici controllati, l'angioedema e le reazioni di ipersensibilità si sono verificati raramente durante il trattamento con aliskiren, con un'incidenza paragonabile al trattamento con placebo o con i farmaci di confronto.

Sono stati riportati casi di angioedema o sintomi indicativi di angioedema (gonfiore della faccia, delle labbra, della gola e/o della lingua) anche nell'esperienza post-marketing. Una percentuale di questi pazienti aveva una storia di angioedema o sintomi indicativi di angioedema che, in alcuni casi era associata con l'uso di altri medicinali noti per causare angioedema, inclusi i bloccanti del RAAS (ACEI o ARBs).

Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati angioedema e reazioni simili all'angioedema a seguito della somministrazione di aliskiren in associazione ad ACEI e/o ARB.

Reazioni di ipersensibilità incluse reazioni anafilattiche sono state riportate anche nell'esperienza post-marketing (vedere paragrafo 4.4).

Nel caso di qualsiasi manifestazione che possa suggerire una reazione di ipersensibilità/angioedema (in particolare difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore della faccia, delle estremità, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri) i pazienti devono interrompere il trattamento e contattare il medico (vedere paragrafo 4.4).

E' stata riportata artralgia nell'esperienza post-marketing. In alcuni casi essa si è verificata come parte di una reazione di ipersensibilità.

Nell'esperienza post-marketing, sono stati segnalati disfunzione renale e casi di insufficienza renale acuta in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

### *Esami di laboratorio*

Negli studi clinici controllati, variazioni clinicamente rilevanti dei normali parametri di laboratorio sono risultate associate alla somministrazione di aliskiren con frequenza non comune. Negli studi clinici su pazienti ipertesi, aliskiren non ha avuto effetti clinicamente importanti sul colesterolo totale, sul colesterolo HDL (HDL-C), sui trigliceridi a digiuno, sulla glicemia a digiuno o sull'acido urico.

Emoglobina ed ematocrito: sono state osservate lievi diminuzioni di emoglobina ed ematocrito (diminuzioni medie rispettivamente di circa 0,05 mmol/l e 0,16 volume percentuale). Nessun paziente ha sospeso la terapia a causa della comparsa di anemia. Questo effetto è stato osservato anche con altri medicinali che agiscono sul RAAS, come gli ACEI e gli ARBs.

Potassio sierico: con aliskiren sono stati osservati aumenti del potassio sierico e questi possono essere esacerbati dall'uso concomitante di altri agenti che agiscono sul RAAS o dai FANS. Coerentemente con la pratica medica standard, se si ritiene necessaria la co-somministrazione, si raccomanda la valutazione periodica della funzione renale inclusa quella degli elettroliti sierici.

### *Popolazione pediatrica*

Sulla base della quantità limitata di dati di sicurezza disponibili da uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 bambini ipertesi di 6-17 anni di età, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini dovrebbero essere simili a quelle osservate negli adulti ipertesi. Come altri bloccanti del RAAS, il mal di testa è un evento avverso comune nei bambini trattati con aliskiren.

### *Amlodipina*

Sono stati riportati casi eccezionali di sindrome extrapiramidale.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Non vi è esperienza di sovradosaggio con Rasilamlo. Il più probabile sintomo di sovradosaggio con Rasilamlo dovrebbe essere ipotensione, collegata all'effetto antipertensivo di aliskiren e di amlodipina.

Con aliskiren, il sintomo più probabile di sovradosaggio dovrebbe essere l'ipotensione, correlata all'effetto antipertensivo di aliskiren.

Con amlodipina, i dati disponibili suggeriscono che un importante sovradosaggio possa portare ad una eccessiva vasodilatazione periferica ed, eventualmente, a tachicardia riflessa. Con amlodipina sono stati riportati marcata e probabilmente prolungata ipotensione sistemica fino a shock ad esito fatale.

### Trattamento

Nel caso si verifichi ipotensione sintomatica con Rasilamlo, si deve iniziare un trattamento di supporto.

L'ipotensione clinicamente significativa da sovradosaggio di amlodipina richiede un attivo supporto cardiovascolare comprendente frequente monitoraggio della funzione cardiaca e respiratoria, sollevamento degli arti inferiori e attenzione al volume di fluidi circolanti e alla diuresi.

Per il ripristino del tono vascolare e della pressione arteriosa può essere utile un vasocostrittore, a patto che non ci siano controindicazioni per il suo utilizzo. La somministrazione per via endovenosa di calcio gluconato può rivelarsi utile nel neutralizzare gli effetti del blocco dei canali del calcio.

In alcuni casi può essere utile la lavanda gastrica. In volontari sani è stato dimostrato che l'uso di carbone attivo entro 2 ore dalla somministrazione di 10 mg di amlodipina riduce la velocità di assorbimento di amlodipina.

E' improbabile che la dialisi sia utile in quanto l'amlodipina si lega ampiamente alle proteine.

In uno studio condotto in pazienti con malattia renale allo stadio finale (*End Stage Renal Disease*, ESRD) sottoposti ad emodialisi, la clearance di dialisi di aliskiren si è dimostrata bassa (<2% della clearance orale). Pertanto la dialisi non è adeguata per il trattamento della sovraesposizione ad aliskiren.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione sul sistema renina-angiotensina; inibitori della renina, codice ATC: C09XA53

Rasilamlo associa due composti antipertensivi con meccanismi complementari per controllare la pressione arteriosa in pazienti con ipertensione essenziale: aliskiren appartiene alla classe degli inibitori diretti della renina e l'amlodipina alla classe dei calcio antagonisti.

#### Rasilamlo

L'uso del trattamento di associazione di aliskiren e amlodipina deriva dalle azioni di questi due medicinali su sistemi diversi ma complementari che regolano la pressione arteriosa. I calcio antagonisti agiscono inibendo il flusso del calcio a livello della muscolatura liscia vasale nella parete dei vasi, impedendo quindi la contrazione della cellula muscolare liscia e la vasocostrizione. Gli inibitori della renina sopprimono l'attività enzimatica della renina e quindi bloccano la formazione di angiotensina II, la principale molecola effettrice del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). L'angiotensina II provoca vasocostrizione e riassorbimento di sodio e di acqua. Di conseguenza, l'amlodipina inibisce direttamente la vasocostrizione e riduce la resistenza vascolare mentre aliskiren, mediante il controllo della produzione di angiotensina II, può anche inibire la vasocostrizione ma in aggiunta sposta l'acqua e il bilancio del sodio verso livelli necessari per condizioni normotensive. L'azione combinata di aliskiren e amlodipina su questi due fattori che regolano a livello centrale la pressione arteriosa (effetti ipertensivi mediati dalla vasocostrizione e dal RAAS) ha come risultato un effetto antipertensivo più efficace di quello osservato con la monoterapia.

Rasilamlo è stato studiato in un numero di studi clinici controllati verso attivo e placebo e in studi a lungo termine con il coinvolgimento in totale di 5.570 pazienti con ipertensione da lieve a moderata (pressione diastolica compresa tra 90 mmHg e 109 mmHg).

In pazienti ipertesi non controllati dalle singole monoterapie, la somministrazione di Rasilamlo una volta al giorno ha prodotto riduzioni dose dipendenti clinicamente significative della pressione sistolica e diastolica.

Quando somministrato a pazienti nei quali la pressione arteriosa non è stata adeguatamente controllata né da aliskiren né da amlodipina, Rasilamlo ha prodotto riduzioni della pressione arteriosa più ampie rispetto a quelle osservate con le singole monoterapie già dopo una settimana di trattamento e l'effetto massimo è stato quasi raggiunto dopo quattro settimane di terapia.

In uno studio su 820 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con aliskiren 300 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 18,0/13,1 mmHg, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. Anche l'associazione alla dose 300 mg/5 mg ha mostrato una riduzione della pressione arteriosa statisticamente più ampia rispetto ad aliskiren 300 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 584 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 300/5 mg e 300/10 mg rispetto ad aliskiren 300 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella pressione sistolica (PAS)  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 847 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 10 mg, l'associazione di aliskiren/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg ha prodotto riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg rispettivamente, che sono risultate statisticamente più ampie rispetto ad amlodipina 10 mg in monoterapia. In una sottopopolazione di 549 pazienti, l'associazione di aliskiren/amlodipina ha prodotto ulteriori riduzioni medie della pressione sistolica/diastolica di 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg rispettivamente per i dosaggi 150/10 mg e 300/10 mg rispetto ad amlodipina 10 mg (la sottopopolazione è formata da pazienti senza letture aberranti, definite come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

In uno studio su 545 pazienti randomizzati che non rispondevano adeguatamente al trattamento con amlodipina 5 mg, l'associazione di aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg ha prodotto una riduzione più ampia della pressione arteriosa rispetto a quella osservata nei pazienti rimasti in trattamento con amlodipina 5 mg.

In uno studio randomizzato della durata di 8 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, fattoriale su 1.688 pazienti randomizzati con ipertensione da lieve a moderata, il trattamento con Rasilamlo ai dosaggi da 150 mg/5 mg a 300 mg/10 mg ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) clinicamente significative, dose dipendenti, che variavano rispettivamente tra 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, rispetto a 15,4/10,2 mmHg per aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg per amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg con il placebo in una popolazione di pazienti con pressione arteriosa media al basale di 157,3/99,7 mmHg. Queste sono risultate statisticamente significative rispetto al placebo e ad aliskiren per tutti i dosaggi. Le riduzioni della pressione arteriosa con l'associazione si sono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi. In una sottopopolazione di 1.069 pazienti, Rasilamlo ha determinato riduzioni medie della pressione arteriosa (sistolica/diastolica) che variavano tra 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (la sottopopolazione di pazienti senza letture aberranti, definita come differenza nella PAS  $\geq 10$  mmHg al basale o all'endpoint).

La sicurezza di Rasilamlo è stata valutata in studi della durata fino ad un anno.

Gli effetti di Rasilamlo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e sul danno d'organo bersaglio non sono al momento noti.

Rasilamlo è stato somministrato a più di 2.800 pazienti nell'ambito di studi clinici conclusi, compresi 372 pazienti per un anno o più. Il trattamento con Rasilamlo a dosi fino a 300 mg/10 mg ha avuto un'incidenza complessiva di esperienze avverse simile alle monoterapie. L'incidenza di eventi avversi non ha mostrato alcuna associazione con sesso, età, indice di massa corporea, razza o etnia. Non vi sono state nuove reazioni avverse che si manifestavano in particolare con Rasilamlo in aggiunta a quelle note per essere associate con le singole monoterapie. In uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo condotto in 1.688 pazienti con ipertensione lieve o moderata, l'interruzione della terapia causata da un evento avverso clinico si è verificata nell'1,7% dei pazienti trattati con Rasilamlo rispetto all'1,5% dei pazienti trattati con placebo.

### Aliskiren

Aliskiren è un potente e selettivo inibitore diretto della renina umana, non-peptidico e attivo per via orale.

Mediante l'inibizione dell'enzima renina, aliskiren inibisce il RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterone) nel punto di attivazione, bloccando la conversione dell'angiotensinogeno ad angiotensina I e riducendo i livelli di angiotensina I e angiotensina II. Mentre altri medicinali che inibiscono il RAAS (ACEI e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (ARB)) provocano un aumento compensatorio dell'attività della renina plasmatica (PRA), nei pazienti ipertesi il trattamento con aliskiren riduce la PRA del 50-80% circa. Riduzioni simili sono state riscontrate quando aliskiren è stato associato ad altri medicinali antipertensivi. Le implicazioni cliniche delle differenze nell'effetto sulla PRA non sono al momento note.

### *Ipertensione*

Nei pazienti ipertesi, la somministrazione di aliskiren a dosi di 150 mg e 300 mg una volta al giorno induce riduzioni dose-dipendenti della pressione sia sistolica sia diastolica, che vengono mantenute nell'intero intervallo di 24 ore tra le dosi (mantenendo il beneficio nelle prime ore del mattino), con un rapporto medio picco-valle per la risposta diastolica che per la dose di 300 mg arriva fino al 98%. L'85-90% dell'effetto antipertensivo massimo è stato osservato dopo 2 settimane. L'effetto antipertensivo si è mantenuto nel trattamento a lungo termine ed è risultato indipendente da età, sesso, indice di massa corporea ed etnia. Aliskiren è stato studiato in 1.864 pazienti di età pari o superiore a 65 anni e in 426 pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Gli studi effettuati con aliskiren in monoterapia hanno dimostrato una riduzione pressoria confrontabile con quella di altre classi di medicinali antipertensivi, ACEI e ARB compresi. Confrontato con un diuretico (idroclorotiazide), dopo 12 settimane di trattamento, aliskiren 300 mg ha ridotto la pressione sistolica/diastolica di 17,0/12,3 mmHg, rispetto alla riduzione di 14,4/10,5 mmHg ottenuta con idroclorotiazide 25 mg.

Sono disponibili studi sulla terapia di associazione di aliskiren con il diuretico idroclorotiazide e con il beta-bloccante atenololo. Queste associazioni sono risultate ben tollerate. Aliskiren ha indotto un effetto di riduzione pressoria additivo quando associato a idroclorotiazide.

L'efficacia e la sicurezza della terapia a base di aliskiren sono state confrontate con la terapia a base di ramipril in uno studio di non inferiorità della durata di 9 mesi in 901 pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) con ipertensione essenziale sistolica. Sono stati somministrati 150 mg o 300 mg al giorno di aliskiren o 5 mg o 10 mg al giorno di ramipril per 36 settimane con una terapia aggiuntiva facoltativa di idroclorotiazide (12,5 mg o 25 mg) alla settimana 12, e amlodipina (5 mg o 10 mg) alla settimana 22. Dopo un periodo di 12 settimane, aliskiren in monoterapia aveva prodotto una riduzione della pressione sistolica/diastolica di 14,0/5,1 mmHg, rispetto a 11,6/3,6 mmHg con ramipril, coerentemente con il fatto che aliskiren non è inferiore a ramipril ai dosaggi prescelti e le differenze di pressione sistolica e diastolica sono state statisticamente significative. La tollerabilità è stata paragonabile in entrambi i bracci di trattamento, tuttavia la tosse è stata riportata più spesso per il trattamento con ramipril rispetto al trattamento con aliskiren (14,2% vs. 4,4%), mentre la diarrea è stata più comune con trattamento con aliskiren rispetto a ramipril (6,6% vs. 5,0%).

In uno studio della durata di 8 settimane su 754 pazienti ipertesi anziani ( $\geq 65$  anni) e molto anziani (30%  $\geq 75$  anni) aliskiren alle dosi di 75 mg, 150 mg e 300 mg ha prodotto rispetto al placebo una riduzione superiore significativamente della pressione (sistolica e diastolica). Non è stato osservato alcun ulteriore effetto di riduzione pressoria con aliskiren 300 mg rispetto a aliskiren 150 mg. Tutti e tre i dosaggi sono stati ben tollerati nei pazienti anziani e molto anziani.

Nei pazienti trattati nell'ambito di studi clinici controllati non è stata evidenziata ipotensione da prima dose né alcun effetto sulla frequenza cardiaca. In pazienti con ipertensione non complicata trattati con aliskiren in monoterapia è stata osservata non comunemente (0,1%) un'eccessiva ipotensione. Anche in corso di terapia di associazione con altri medicinali antipertensivi il riscontro di ipotensione è risultato non comune (<1%). Con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa è tornata gradualmente ai livelli basali nell'arco di parecchie settimane, senza evidenza di effetti rebound per la pressione arteriosa o la PRA.

In uno studio della durata di 36 settimane che coinvolgeva 820 pazienti con disfunzione ischemica del ventricolo sinistro, non sono state evidenziate modifiche del rimodellamento ventricolare, valutate come volume telesistolico ventricolare sinistro, con aliskiren rispetto al placebo somministrati in aggiunta alla terapia di base.

Le percentuali combinate di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, attacco cardiaco ricorrente, ictus e morte improvvisa rianimata sono risultate simili nel gruppo aliskiren e nel gruppo placebo. Tuttavia nei pazienti in trattamento con aliskiren vi è stata una percentuale significativamente maggiore di iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale rispetto al gruppo placebo.

I benefici cardiovascolari e/o renali di aliskiren sono stati valutati in uno studio in doppio cieco randomizzato controllato verso placebo in 8.606 pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia cronica (dimostrata da proteinuria e/o GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con o senza malattia cardiovascolare. Nella maggior parte dei pazienti la pressione arteriosa era ben controllata al basale. L'end-point primario era un end-point composito di complicanze cardiovascolari e renali.

In questo studio, aliskiren 300 mg è stato confrontato al placebo in aggiunta alla terapia standard che comprendeva un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina. Lo studio è stato interrotto prematuramente poiché era improbabile che i partecipanti traessero beneficio dall'uso di aliskiren. I risultati finali dello studio hanno indicato un rapporto di rischio per l'end-point primario di 1,097 in favore del placebo (intervallo di confidenza al 95,4%: 0,987, 1,218, test a due code p=0,0787). In aggiunta è stato osservato con aliskiren un aumento dell'incidenza di eventi avversi rispetto al placebo (38,2% versus 30,3%). In particolare si è osservato un aumento dell'incidenza di disfunzione renale (14,5% versus 12,4%), iperkaliemia (39,1% versus 29,0%), eventi correlati all'ipotensione (19,9% versus 16,3%) e ictus, evento previsto nell'endpoint (3,4% versus 2,7%). L'incremento dell'incidenza di ictus era maggiore nei pazienti con insufficienza renale.

Aliskiren 150 mg (aumentato a 300 mg se tollerato) in aggiunta alla terapia convenzionale è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato contro placebo su 1.639 pazienti con frazione di eiezione ridotta ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto (classe NYHA III-IV) emodinamicamente stabili al basale. L'endpoint primario era la morte cardiovascolare o la riospedalizzazione per scompenso cardiaco entro 6 mesi; gli endpoint secondari erano valutati entro 12 mesi.

Lo studio non ha dimostrato un beneficio di aliskiren quando somministrato in aggiunta alla terapia standard per scompenso cardiaco acuto e ha dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito. I risultati dello studio indicano un effetto non significativo di aliskiren con un rapporto di rischio di 0,92 (intervallo di confidenza del 95%: 0,76-1,12;  $p=0,41$ , aliskiren vs placebo). Sono stati riportati effetti diversi del trattamento con aliskiren sulla mortalità complessiva entro 12 mesi a seconda del grado di diabete mellito. Nel sottogruppo dei pazienti con diabete mellito il rapporto di rischio era di 1,64 in favore del placebo (intervallo di confidenza del 95%: 1,15-2,23), mentre il rapporto di rischio nel sottogruppo dei pazienti senza diabete è stato di 0,69 in favore di aliskiren (intervallo di confidenza del 95%: 0,50-0,94); il valore- $p$  per l'interazione era = 0,0003. È stato osservato nel gruppo di aliskiren un aumento dell'incidenza di iperkaliemia (20,9% contro 17,5%), compromissione renale/insufficienza renale (16,6% contro 12,1%) e ipotensione (17,1% contro 12,6%) in confronto al placebo e questo incremento era maggiore nei pazienti con diabete.

Gli effetti di aliskiren sulla mortalità e la morbilità cardiovascolari non sono attualmente noti.

Non sono ad oggi disponibili dati di efficacia a lungo termine per aliskiren in pazienti con insufficienza cardiaca.

#### *Elettrofisiologia cardiaca*

In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo e verso trattamento attivo, utilizzando elettrocardiografia standard e Holter, non è stato riportato alcun effetto sull'intervallo QT.

#### Amlodipina

La componente amlodipina di Rasilamlo inibisce il flusso transmembrana degli ioni calcio a livello della muscolatura liscia cardiaca e vasale. Il meccanismo dell'azione antiipertensiva dell'amlodipina è dovuto ad un effetto rilassante diretto sulla muscolatura liscia vasale, con conseguente riduzione della resistenza vascolare periferica e della pressione arteriosa. I risultati sperimentali suggeriscono che l'amlodipina si lega sia ai siti di legame diidropiridinici che a quelli non-diidropiridinici.

I processi contrattili della muscolatura cardiaca e della muscolatura liscia vasale dipendono dal passaggio degli ioni calcio extracellulari all'interno di queste cellule attraverso specifici canali ionici.

A seguito della somministrazione di dosi terapeutiche a pazienti ipertesi, l'amlodipina determina vasodilatazione, con conseguente riduzione della pressione clinostatica ed ortostatica. Con la somministrazione cronica, queste riduzioni della pressione arteriosa non sono accompagnate da variazioni significative della frequenza cardiaca o dei livelli di catecolamine plasmatiche.

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate all'effetto sia in pazienti giovani che anziani.

In pazienti ipertesi con normale funzione renale, dosi terapeutiche di amlodipina hanno portato ad una diminuzione della resistenza vascolare renale e ad un aumento della velocità di filtrazione glomerulare e del flusso plasmatico renale effettivo, senza modifiche della frazione di filtrazione o della proteinuria.

Come con altri calcio-antagonisti, le misurazioni emodinamiche della funzione cardiaca a riposo e durante esercizio fisico (o pacing) nei pazienti con normale funzione ventricolare trattati con amlodipina hanno generalmente evidenziato un piccolo aumento dell'indice cardiaco senza influire in modo significativo sul  $dp/dt$  o sulla pressione o sul volume telediastolico del ventricolo sinistro. In studi emodinamici, l'amlodipina non è stata associata ad effetto inotropo negativo quando somministrata nell'intervallo di dosaggio terapeutico nell'animale intatto e nell'uomo ed anche quando somministrata in associazione a beta bloccanti nell'uomo.

L'amlodipina non modifica la funzione del nodo senoatriale o la conduzione atrioventricolare nell'animale intatto o nell'uomo. Negli studi clinici in cui l'amlodipina è stata somministrata in associazione con beta bloccanti a pazienti con ipertensione o con angina, non si sono osservati effetti avversi sui parametri elettrocardiografici.

L'amlodipina ha dimostrato effetti clinici benefici in pazienti con angina cronica stabile, angina vasospastica e malattia coronarica documentata angiograficamente.

#### *Usa in pazienti con insufficienza cardiaca*

I calcio-antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia in quanto possono aumentare il rischio di futuri eventi cardiovascolari e di mortalità.

#### *Usa in pazienti con ipertensione*

Uno studio randomizzato in doppio cieco di morbilità-mortalità noto come "Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) è stato effettuato per confrontare le terapie più recenti: amlodipina 2,5-10 mg/die (calcio antagonista) o lisinopril 10-40 mg/die (ACE-inibitore) come terapie di prima linea a quella con il diuretico tiazidico, clortalidone 12,5-25 mg/die nell'ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni è stato randomizzato e seguito per una media di 4,9 anni. I pazienti avevano avuto almeno un ulteriore fattore di rischio coronarico, inclusi precedente infarto miocardico o ictus (>6 mesi prima dell'arruolamento) o documentazione di altra malattia cardiovascolare aterosclerotica (in totale 51,5%), diabete di tipo 2 (36,1%), lipoproteine ad alta densità - colesterolo <35 mg/dl o <0,906 mmol/l (11,6%), ipertrofia del ventricolo sinistro diagnosticata mediante elettrocardiogramma o ecocardiogramma (20,9%), fumatore abituale (21,9%).

L'obiettivo primario composito è stato coronaropatia fatale o infarto miocardico non fatale. Non vi è stata una differenza significativa per quanto riguarda l'obiettivo primario tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone: rapporto di rischio (RR) 0,98 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Tra gli obiettivi secondari, l'incidenza di insufficienza cardiaca (componente di un endpoint composito cardiovascolare) è stata significativamente più alta nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo clortalidone (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). Tuttavia, non vi è stata una significativa differenza di mortalità per tutte le cause tra la terapia con amlodipina e la terapia con clortalidone RR 0,96 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rasilamlo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'ipertensione essenziale (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Aliskiren

#### *Assorbimento*

In seguito all'assorbimento per via orale, la concentrazione plasmatica di picco di aliskiren è raggiunta dopo 1-3 ore. La biodisponibilità assoluta di aliskiren è del 2-3% circa. Pasti con alto contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  dell'85% e l'AUC del 70%. Allo stato stazionario i pasti con basso contenuto lipidico riducono la  $C_{max}$  del 76% e l'AUC<sub>0-tau</sub> del 67% nei pazienti ipertesi. In seguito a somministrazione singola giornaliera, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 5-7 giorni ed i livelli allo stato stazionario sono circa 2 volte superiori rispetto alla dose iniziale.

### *Trasportatori*

Dagli studi preclinici è risultato che la MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) è il principale sistema di efflusso coinvolto nell'assorbimento intestinale e nell'escrezione biliare di aliskiren.

### *Distribuzione*

In seguito a somministrazione per via endovenosa, il volume medio di distribuzione allo stato stazionario è di circa 135 litri, suggerendo che aliskiren si distribuisce ampiamente nello spazio extravascolare. Il legame di Aliskiren alle proteine plasmatiche è moderato (47-51%) e indipendente dalla concentrazione.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'emivita media è di circa 40 ore (range 34-41 ore). Aliskiren viene eliminato principalmente come composto immodificato nelle feci (78%). Viene metabolizzato circa l'1,4% della dose orale complessiva. L'enzima responsabile del metabolismo è il CYP3A4. In seguito a somministrazione per via orale, lo 0,6% circa della dose si ritrova nell'urina. Dopo somministrazione endovenosa, la clearance plasmatica media è circa 9 l/h.

### *Linearità*

L'esposizione ad aliskiren aumenta più che in proporzione all'aumento della dose. Dopo somministrazione di una dose singola nell'intervallo di dosaggio compreso tra 75 e 600 mg, il raddoppio della dose risulta in un aumento di ~2,3 volte dell'AUC e 2,6 volte della  $C_{max}$ . Allo stato stazionario la non-linearità può essere più pronunciata. I meccanismi responsabili della deviazione dalla linearità non sono stati identificati. Un meccanismo possibile è la saturazione dei trasportatori a livello del sito di assorbimento o della clearance epatobiliare.

### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di farmacocinetica di trattamento con aliskiren in 39 pazienti pediatrici ipertesi da 6 a 17 anni di età trattati con dosi giornaliere di 2 mg/kg o 6 mg/kg di aliskiren somministrato in forma di granuli (3,125 mg/compressa), i parametri farmacocinetici erano simili a quelli negli adulti. I risultati di questo studio non hanno suggerito un effetto significativo di età, peso corporeo o genere, sull'esposizione sistemica ad aliskiren (vedere paragrafo 4.2).

I risultati di uno studio sulla MDR1 su tessuti umani *in vitro* suggeriscono un modello di maturazione del trasportatore MDR1 (P-gp) dipendente dall'età e dal tessuto. È stata osservata un'alta variabilità interindividuale dei livelli di espressione del mRNA (fino a 600 volte). L'espressione del mRNA della MDR1 epatica è stata statisticamente significativamente inferiore in campioni da feti, neonati e infanti fino a 23 mesi.

L'età alla quale il sistema trasportatore è maturo non può essere determinata. C'è una potenziale sovraesposizione ad aliskiren in bambini con un sistema MDR1 (P-gp) immaturo (vedere sopra "Trasportatori" e paragrafi 4.2, 4.4 e 5.3).

## Amlodipina

### *Assorbimento*

Dopo somministrazione orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina viene raggiunto in 6-12 ore. La biodisponibilità assoluta è stata stimata essere tra 64% e 80%. La biodisponibilità di amlodipina non è influenzata dall'ingestione di cibo.

### *Distribuzione*

Il volume di distribuzione è circa 21 l/kg. Studi *in vitro* con amlodipina hanno dimostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina in circolo è legato alle proteine plasmatiche.

### *Biotrasformazione ed eliminazione*

L'amlodipina è estesamente (circa il 90%) metabolizzata nel fegato a metaboliti inattivi, con il 10% del composto iniziale e il 60% dei metaboliti escreti nell'urina.

L'eliminazione dell'amlodipina dal plasma è bifasica, con un'emivita finale di eliminazione da 30 a 50 ore circa. Livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7-8 giorni di somministrazione continua.

#### *Linearità*

Amlodipina presenta una farmacocinetica lineare nell'intervallo terapeutico compreso tra 5 mg e 10 mg.

#### Aliskiren/amlodipina

Dopo somministrazione orale di Rasilamlo, il tempo di concentrazione plasmatica di picco mediano è entro 3 ore per aliskiren e 8 ore per amlodipina. La velocità e l'entità dell'assorbimento di Rasilamlo in condizioni di digiuno sono risultate simili a quelle di aliskiren e amlodipina quando somministrati come singole monoterapie. Per Rasilamlo non è stato condotto uno studio di bioequivalenza nelle condizioni di assunzione di un pasto leggero.

I risultati di uno studio sull'effetto di un pasto standard ad alto contenuto lipidico con la compressa di associazione fissa da 300 mg/10 mg hanno mostrato che il cibo riduce la velocità e l'entità di assorbimento di aliskiren presente nella compressa di associazione fissa con un effetto di grandezza simile a quanto osservato per aliskiren in monoterapia. In linea con la formulazione in monoterapia, il cibo non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di amlodipina presente nella compressa di associazione fissa.

#### Caratteristiche dei pazienti

##### *Aliskiren*

Aliskiren, somministrato una volta al giorno, è un efficace trattamento antipertensivo nei pazienti adulti, indipendentemente da genere, età, indice di massa corporea ed etnia.

L'AUC è maggiore del 50% nei soggetti anziani (>65 anni) rispetto ai giovani. Sesso, peso ed etnia non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di aliskiren.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con vari gradi di insufficienza renale. In seguito a somministrazione di una singola dose, l'AUC e la  $C_{max}$  relative di aliskiren allo stato stazionario in soggetti con compromissione della funzione renale sono risultate variabili da 0,8 a 2 volte i livelli riscontrati nei soggetti sani. Le variazioni osservate non sono comunque correlate alla gravità della compromissione renale. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Aliskiren non è raccomandato in pazienti con compromissione grave della funzione renale (velocità di filtrazione glomerulare (GFR) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in pazienti con malattia renale allo stadio finale (ESRD) sottoposti ad emodialisi. La somministrazione di una singola dose orale di 300 mg di aliskiren è stata associata a variazioni minime nella farmacocinetica di aliskiren (variazione della  $C_{max}$  inferiore a 1,2 volte; aumento della AUC fino a 1,6 volte) rispetto ai soggetti sani. Il tempo di emodialisi non ha alterato significativamente la farmacocinetica di aliskiren in pazienti con ESRD. Pertanto, se si considera necessaria la somministrazione di aliskiren in pazienti con ESRD sottoposti ad emodialisi, non è richiesto alcun aggiustamento posologico in questi pazienti. Tuttavia, l'uso di aliskiren non è raccomandato nei pazienti con compromissione grave della funzione renale (vedere paragrafo 4.4).

La farmacocinetica di aliskiren non è risultata significativamente modificata nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a severa. Di conseguenza, non è richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di aliskiren nei pazienti con compromissione della funzione epatica da lieve a severa.

### *Amlodipina*

Il tempo necessario per raggiungere il picco di concentrazione plasmatica di amlodipina è simile negli anziani e nei soggetti più giovani. Nei pazienti anziani la clearance di amlodipina tende a diminuire, determinando aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione sono quelli attesi per il gruppo di età dei pazienti in questo studio (vedere paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio di farmacocinetica di popolazione su 74 bambini ipertesi di età compresa tra 1 e 17 anni (con 34 pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni e 28 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni) che ricevevano amlodipina tra 1,25 e 20 mg somministrata una o due volte al giorno. Nei bambini di età fra i 6 e i 12 anni e negli adolescenti di 13-17 anni la tipica clearance orale (CL/F) è stata di 22,5 e 27,4 l/ora rispettivamente nei maschi e di 16,4 e 21,3 l/ora rispettivamente nelle femmine. È stata osservata un'ampia variabilità individuale nell'esposizione. I dati riportati nei bambini al di sotto dei 6 anni sono limitati.

La farmacocinetica dell'amlodipina non è significativamente influenzata dalla compromissione della funzione renale.

Sono disponibili dati clinici molto limitati relativi alla somministrazione di amlodipina in pazienti con compromissione epatica. La clearance dell'amlodipina è inferiore nei pazienti con insufficienza epatica, con conseguente aumento dell'AUC di circa il 40-60%. Pertanto si deve prestare cautela nei pazienti con compromissione epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Aliskiren

Il potenziale carcinogeno è stato valutato in uno studio di 2 anni nel ratto ed in uno studio di 6 mesi nel topo transgenico. Non è stato riscontrato alcun potenziale carcinogeno. Un adenoma del colon e un adenocarcinoma del cieco riscontrati nel ratto alla dose di 1.500 mg/kg/die non sono risultati statisticamente significativi. Sebbene aliskiren abbia un noto potenziale irritante, i margini di sicurezza ottenuti nell'uomo alla dose di 300 mg nel corso di uno studio su volontari sani sono stati considerati appropriati per valori di 9-11 volte in base alle concentrazioni fecali o di 6 volte in base alle concentrazioni mucosali in confronto alla dose di 250 mg/kg/die nello studio di carcinogenesi nel ratto.

Aliskiren si è dimostrato privo di qualsiasi effetto mutageno negli studi di mutagenesi *in vitro* e *in vivo*. Nelle prove sono inclusi tests *in vitro* su cellule di batteri e di mammiferi e valutazioni *in vivo* sul ratto.

Studi di tossicità riproduttiva con aliskiren non hanno fornito alcuna evidenza di tossicità embriofetale o teratogenicità a dosi fino a 600 mg/kg/die nel ratto o 100 mg/kg/die nel coniglio. A dosi fino a 250 mg/kg/die nel ratto, la fertilità, lo sviluppo pre-natale e quello post-natale non sono stati influenzati. Le dosi nel ratto e nel coniglio determinano un'esposizione sistemica rispettivamente da 1 a 4 e 5 volte superiore a quella ottenuta con la massima dose raccomandata nell'uomo (300 mg).

Studi di *Safety Pharmacology* non hanno rivelato alcun effetto avverso sulle funzioni nervose centrali, respiratorie o cardiovascolari. I risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute negli animali sono consistenti con il noto potenziale di irritazione locale o l'effetto farmacologico atteso di aliskiren.

### *Studi su animali giovani*

Uno studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 8 giorni dopo la nascita per 4 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Sono state osservate elevata mortalità acuta (entro ore) e grave morbidità alle dosi di 100 e 300 mg/kg/die (2,3 e 6,8 volte la massima dose raccomandata per l'uomo (MRHD) espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita e senza manifestazione di segni o sintomi prodromici. Il rapporto tra la dose letale di 100 mg/kg/die e il livello di dose senza effetti avversi osservati (NOAEL) di 30 mg/kg/die è inaspettatamente basso.

Un altro studio di tossicità a dosi ripetute è stato condotto in ratti giovani trattati 14 giorni dopo la nascita per 8 settimane con aliskiren 30, 100 o 300 mg/kg/die. Ritardata mortalità è stata osservata a 300 mg/kg/die (8,5 volte la MRHD espressa in mg/m<sup>2</sup> per un paziente adulto di 60 kg) con nessuna causa di morte stabilita.

Per i ratti giovani sopravvissuti, non sono stati osservati effetti sul comportamento e sulla capacità riproduttiva.

L'esposizione plasmatica di aliskiren (AUC) in ratti di 8 giorni è stata circa 4 volte superiore di quella osservata nei ratti di 14 giorni trattati con 100 mg/kg/die. L'esposizione plasmatica di aliskiren nei ratti di 14 giorni è stata tra 85 e 387 volte maggiore di quella osservata nei ratti di 64 giorni di età.

Uno studio a dose singola è stato condotto in ratti giovani di 14, 21, 24, 28, 31 o 36 giorni di età. Non sono state osservate mortalità o tossicità significativa. L'esposizione plasmatica è stata circa 100 volte superiore nei ratti di 14 giorni e 3 volte superiore nei ratti di 21 giorni rispetto ai ratti adulti.

Uno studio meccanicistico è stato condotto nel ratto per indagare la relazione tra l'età, l'esposizione ad aliskiren e la maturazione dell'espressione di MDR1 e OATP2. I risultati hanno mostrato che i cambiamenti dello sviluppo per l'esposizione ad aliskiren sono correlati con l'ontogenesi della maturazione del trasportatore nel digiuno, nel fegato, nel rene e nel cervello.

La farmacocinetica di aliskiren è stata valutata in ratti di età compresa tra 8 e 28 giorni dopo somministrazione endovenosa di aliskiren 3 mg/kg. La clearance di aliskiren aumentava in modo età-dipendente. Nei ratti di età da 8 o 14 giorni la clearance è risultata simile ma a queste età la clearance era solo il 23% circa di quella osservata nei ratti di 21 giorni di età e il 16% di quella nei ratti di 28 giorni di età.

Questi studi indicano che l'eccessiva esposizione ad aliskiren (>400 volte superiore nei ratti di 8 giorni di età rispetto ai ratti adulti) e l'elevata tossicità acuta in ratti giovani sono causate da una MDR1 immatura suggerendo che in pazienti pediatriche con MDR1 immatura, vi è un potenziale di sovraesposizione ad aliskiren (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

I dati di sicurezza per l'amlodipina sono stati ben dimostrati clinicamente e non clinicamente.

### *Tossicologia riproduttiva*

Studi sulla riproduzione in ratti e topi hanno mostrato parto ritardato, travaglio prolungato e ridotta sopravvivenza dei neonati a dosaggi circa 50 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata nell'uomo in base al rapporto mg/kg.

### *Riduzione della fertilità*

Non è stato rilevato alcun effetto sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (pari a 8 volte la dose massima raccomandata nell'uomo\* di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup>). Un altro studio condotto su ratti maschi trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose comparabile a quella somministrata nell'uomo (mg/kg), ha mostrato una diminuzione plasmatica di testosterone e di ormone follicolo-stimolante, così come una diminuzione della densità dello sperma e del numero di cellule spermatiche mature e cellule di Sertoli.

### *Carcinogenesi, Mutagenesi*

Ratti e topi trattati per due anni con amlodipina nella dieta, a concentrazioni calcolate in modo da fornire livelli giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die, non hanno dimostrato alcuna evidenza di carcinogenicità. La dose più alta (per i ratti pari a due volte la dose clinica massima di 10 mg su base mg/m<sup>2</sup> raccomandata nell'uomo\* e per i topi simile a tale dose massima raccomandata) era vicina alla massima dose tollerata dai topi ma non dai ratti.

Studi sulla mutagenesi non hanno rilevato effetti correlati al medicinale né a livello genetico né a livello cromosomico.

\*Calcolata su un paziente del peso di 50 kg

### Rasilamlo

Gli studi preclinici di sicurezza hanno dimostrato che nel ratto l'associazione di aliskiren ed amlodipina è stata ben tollerata. Le evidenze emerse dagli studi di tossicità per via orale nel ratto della durata da 2 a 13 settimane sono risultate coerenti con quelle osservate con aliskiren e amlodipina, quando i principi attivi sono stati somministrati da soli. Non vi sono state nuove tossicità o aumento della gravità delle tossicità che risultavano associate a ciascun composto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Povidone  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

#### Rivestimento

Ipromellosa  
Macrogol  
Talco  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Blister di PVC/PCTFE – Alu:  
18 mesi

Blister di PA/Alu/PVC – Alu:  
18 mesi

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister calendario di PVC/policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56, 98 compresse  
Confezioni multiple contenenti 280 compresse (20 confezioni da 14)

Blister di PVC/ policlorotrifluoroetilene (PCTFE) - Alu:  
Confezione singola contenente 30, 90 compresse  
Confezione per dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 56x1 compressa  
Confezioni multiple di dose unitaria (blister divisibile per dose unitaria) contenente 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1)

Blister calendario di PA/Alu/PVC – Alu:  
Confezione singola contenente 14, 28, 56 compresse  
Confezioni multiple contenenti 98 compresse (2 confezioni da 49) e 280 compresse (20 confezioni da 14)

E' possibile che non tutte le confezioni o i dosaggi siano commercializzati.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/043-056

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 14 Aprile 2011  
Data del rinnovo più recente:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata (NA)  
Italia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

*Medicinale non più autorizzato*

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

**A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA  
(blister divisibile per dose unitaria)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI  
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56x1 compressa  
90 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/001	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 compressa (blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/005	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/013	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 compresse (2x49x1, blister PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/009	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49) compresse.  
Confezione multipla contenente 280 (20 scatole da 14) compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/013	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/009	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)  
SOLO BLISTER CALENDARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA (PCTFE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA  
(blister divisibile per dose unitaria)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI  
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56x1 compressa  
90 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/015	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 compressa (blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/019	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/027	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 compresse (2x49x1, blister PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/023	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 150 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49) compresse.  
Confezione multipla contenente 280 (20 scatole da 14) compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/027	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/023	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)  
SOLO BLISTER CALENDARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA (PCTFE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA  
(blister divisibile per dose unitaria)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI  
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56x1 compressa  
90 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/029	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 compressa (blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/033	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/041	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 compresse (2x49x1, blister PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/037	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49) compresse.  
Confezione multipla contenente 280 (20 scatole da 14) compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/041	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/037	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)  
SOLO BLISTER CALENDARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA (PCTFE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA PER CONFEZIONE SINGOLA/ SCATOLA PER CONFEZIONE UNITARIA  
(blister divisibile per dose unitaria)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI  
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

14 compresse  
28 compresse  
30 compresse  
56 compresse  
56x1 compressa  
90 compresse  
98 compresse

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/043	14 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 compresse (blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 compressa (blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/047	90 compresse (blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 compresse (blister di PVC/PCTFE)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA INTERMEDIA PER CONFEZIONE MULTIPLA (SENZA BLUE BOX)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49 compresse.

Componente di una confezione multipla comprendente 2 scatole, contenenti ciascuna 49x1 compressa.

Componente di una confezione multipla comprendente 20 scatole, contenenti ciascuna 14 compresse.

Non vendibile separatamente.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/055	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 compresse (2x49x1, blister PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/051	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA PER CONFEZIONE MULTIPLA (CON BLUE BOX)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 300 mg di aliskiren (come aliskiren emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come amlodipina besilato).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Comprese rivestite con film

Confezione multipla contenente 98 (2 scatole da 49) compresse.  
Confezione multipla contenente 280 (20 scatole da 14) compresse.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/11/686/055	98 compresse (2x49, blister di PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 compresse (2x49x1, blister di PVC/PCTFE per dose singola-unitaria)
EU/1/11/686/051	280 compresse (20x14, blister di PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 compresse (20x14, blister di PA/Alu/PVC)

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PVC/PCTFE O PA/Alu/PVC)  
SOLO BLISTER CALENDARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Lunedì  
Martedì  
Mercoledì  
Giovedì  
Venerdì  
Sabato  
Domenica

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER DIVISIBILE PER DOSE UNITARIA (PCTFE)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse  
Aliskiren/amlodipina

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Novartis Europharm Limited

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

*Medicinale non più autorizzato*

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**Rasilamlo 150 mg/5 mg compresse rivestite con film**  
**Rasilamlo 150 mg/10 mg compresse rivestite con film**  
**Rasilamlo 300 mg/5 mg compresse rivestite con film**  
**Rasilamlo 300 mg/10 mg compresse rivestite con film**  
Aliskiren/amlodipina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Rasilamlo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasilamlo
3. Come prendere Rasilamlo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rasilamlo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è Rasilamlo e a cosa serve

##### Che cos'è Rasilamlo

Rasilamlo contiene due principi attivi denominati aliskiren e amlodipina. Entrambe le sostanze aiutano a controllare la pressione del sangue elevata (ipertensione).

Aliskiren è un inibitore della renina. Riduce la quantità di angiotensina II prodotta dall'organismo. L'angiotensina II provoca il restringimento dei vasi sanguigni, aumentando così la pressione. La riduzione della quantità di angiotensina II consente ai vasi sanguigni di rilassarsi con diminuzione della pressione del sangue.

L'amlodipina appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati bloccanti dei canali del calcio, e aiuta a controllare la pressione del sangue elevata. L'amlodipina provoca la dilatazione e il rilassamento dei vasi sanguigni, quindi la pressione diminuisce.

Una pressione del sangue elevata aumenta il carico di lavoro del cuore e delle arterie. Se questa condizione continua per molto tempo, può danneggiare i vasi sanguigni di cervello, cuore e reni e può causare ictus, insufficienza cardiaca, attacco cardiaco o insufficienza renale. La riduzione della pressione del sangue a livelli normali riduce il rischio di sviluppare queste patologie.

##### A che cosa serve Rasilamlo

Rasilamlo è utilizzato per il trattamento della pressione del sangue elevata nei pazienti adulti in cui la pressione arteriosa non è sufficientemente controllata con aliskiren o amlodipina da soli.

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Rasilamlo

### Non prenda Rasilamlo

- se è allergico ad aliskiren o amlodipina, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6) o altri medicinali derivati della diidropiridina (noti come bloccanti dei canali del calcio)
- se ha manifestato le seguenti forme di angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua):
  - angioedema quando prendeva aliskiren
  - angioedema ereditario
  - angioedema senza alcuna causa nota
- se è tra il terzo e il nono mese di gravidanza
- se sta prendendo uno dei seguenti medicinali
  - ciclosporina (un medicinale utilizzato nel trapianto per prevenire il rigetto d'organo o per altre condizioni come l'artrite reumatoide o la dermatite atopica)
  - itraconazolo (un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine)
  - chinidina (un medicinale utilizzato per correggere il ritmo cardiaco)
- se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con le seguenti classi di medicinali usate per trattare la pressione alta del sangue:
  - un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina come enalapril, lisinopril, ramipril
- o
  - un bloccante del recettore dell'angiotensina II come valsartan, telmisartan, irbesartan
- se il paziente ha meno di 2 anni di età
- se ha la pressione del sangue molto bassa
- se sta soffrendo di shock, incluso shock cardiogeno
- se ha un restringimento della valvola aortica (stenosi aortica)
- se soffre di insufficienza cardiaca successiva ad un attacco cardiaco acuto

**Se uno qualsiasi di questi casi la riguarda, non prenda Rasilamlo e si rivolga al medico.**

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Rasilamlo:

- se ha vomito o diarrea o se sta assumendo un diuretico (un medicinale che aumenta la quantità di urina prodotta)
- se ha già manifestato angioedema (difficoltà a respirare o a deglutire o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua). Se questo succede, interrompa l'assunzione di Rasilamlo e si rivolga al medico
- se sta assumendo le seguenti classi di medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:
  - un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina come enalapril, lisinopril, ramipril
- o
  - un bloccante del recettore dell'angiotensina II come valsartan, telmisartan, irbesartan
- se è diabetico (livelli elevati di zucchero nel sangue)
- se soffre di problemi cardiaci
- se sta seguendo una dieta povera di sale
- se ha una diminuzione marcata del flusso di urina da più di 24 ore e/o se soffre di gravi problemi renali (ad es. necessità di dialisi) o di restringimento o blocco delle arterie renali
- se la funzione dei suoi reni è alterata, il medico valuterà attentamente se Rasilamlo è adatto a lei e potrebbe volerla monitorare attentamente
- se soffre di problemi epatici (alterazione della funzione del fegato)
- se soffre di stenosi delle arterie renali (restringimento dei vasi sanguigni di uno o entrambi i reni)
- se soffre di insufficienza cardiaca congestizia grave (un tipo di malattia cardiaca nella quale il cuore non riesce a pompare sufficiente sangue nel corpo)

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce “Non prenda Rasilamlo”.

### **Bambini e adolescenti**

Rasilamlo è da utilizzarsi negli adulti.

Rasilamlo non deve essere utilizzato in bambini dalla nascita a meno di 2 anni di età. Non deve essere utilizzato in bambini da 2 a meno di 6 anni di età e non è raccomandato l'uso in bambini e adolescenti da 6 a meno di 18 anni di età.

### **Anziani**

Nella maggior parte dei pazienti di 65 anni di età e oltre, la dose da 300 mg di aliskiren non presenta alcun beneficio addizionale nel ridurre la pressione del sangue rispetto alla dose da 150 mg.

### **Altri medicinali e Rasilamlo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

### **Informi il medico se sta assumendo i seguenti medicinali:**

- un bloccante del recettore dell'angiotensina II o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (vedere anche quanto riportato alla voce “Non prenda Rasilamlo” e “Avvertenze e precauzioni”)
- medicinali utilizzati per ridurre la pressione arteriosa, diuretici (medicinali che aumentano la quantità di urina prodotta), in particolare medicinali risparmiatori di potassio, integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio, o eparina
- ketoconazolo, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni fungine
- verapamil, un medicinale utilizzato per ridurre la pressione del sangue, per correggere il ritmo cardiaco o per trattare l'angina pectoris
- claritromicina, telitromicina, eritromicina che sono antibiotici utilizzati per il trattamento di infezioni
- amiodarone, un medicinale utilizzato per il trattamento del ritmo cardiaco anormale
- atorvastatina, un medicinale utilizzato per il trattamento di colesterolo elevato
- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, utilizzati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore)
- antiepilettici (come carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, fosfenitoina, primidone)
- rifampicina, un medicinale utilizzato per prevenire o trattare infezioni
- erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*), un medicinale a base di erbe utilizzato per migliorare l'umore
- alcuni tipi di antidolorifici noti come farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (utilizzati specialmente in pazienti di età superiore ai 65 anni)
- diltiazem, un medicinale utilizzato per il trattamento di problemi cardiaci
- ritonavir, un medicinale utilizzato per il trattamento delle infezioni virali

### **Se sta assumendo uno dei seguenti medicinali può essere necessario che il medico modifichi la dose e/o prenda altre precauzioni:**

- furosemide o torasemide, medicinali che appartengono alla classe dei diuretici, usati per aumentare la quantità di urina prodotta e anche per trattare alcuni tipi anche per trattare alcuni tipi di disturbi cardiaci (insufficienza cardiaca) o edema (gonfiore)
- alcuni medicinali utilizzati per il trattamento delle infezioni, come ad esempio ketoconazolo

### **Rasilamlo con cibi e bevande**

Deve evitare di prendere questo medicinale insieme con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe).

### **Gravidanza**

Non prenda questo medicinale se è in stato di gravidanza (vedere paragrafo Non prenda Rasilamlo). Se scopre di essere in stato di gravidanza mentre assume questo medicinale, smetta immediatamente di prenderlo e consulti il suo medico. Se sospetta di essere in stato di gravidanza o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Di norma il medico le consiglierà di interrompere l'assunzione di Rasilamlo prima di dare inizio alla gravidanza e le consiglierà di prendere un altro medicinale al posto di Rasilamlo. Rasilamlo non è raccomandato all'inizio della gravidanza, e non deve essere assunto quando si è in stato di gravidanza da più di 3 mesi, poiché può causare gravi danni al bambino se usato dopo il terzo mese di gravidanza.

### **Allattamento**

Informi il medico se sta allattando o se sta per iniziare l'allattamento. Rasilamlo non è raccomandato per le donne che stanno allattando e il medico può scegliere per lei un altro trattamento se lei desidera allattare, soprattutto se il bambino è neonato o è nato prematuro.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Amlodipina, uno dei principi attivi di Rasilamlo, può causare capogiri e sonnolenza. Se manifesta questo sintomo, non guidi o non usi strumenti o macchinari.

## **3. Come prendere Rasilamlo**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico e non superi la dose raccomandata. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose abituale di Rasilamlo è una compressa al giorno.

L'effetto sulla pressione arteriosa è visibile entro 1 settimana e l'effetto massimo viene raggiunto in circa 4 settimane. Se la pressione arteriosa non è controllata dopo da 4 a 6 settimane, il medico può modificare la dose.

### **Modo di somministrazione**

Assuma la compressa intera con un po' d'acqua. Deve prendere questo medicinale con un pasto leggero una volta al giorno, preferibilmente ogni giorno alla stessa ora. Deve evitare di prendere questo medicinale insieme con succo di frutta e/o con bevande contenenti estratti vegetali (inclusi gli infusi di erbe). Durante il trattamento, il suo medico potrebbe aggiustare il dosaggio in base alla risposta della sua pressione arteriosa.

### **Se prende più Rasilamlo di quanto deve**

Se ha inavvertitamente preso troppe compresse di Rasilamlo, informi immediatamente il medico. Potrebbe aver bisogno di cure mediche.

### **Se dimentica di prendere Rasilamlo**

Se dimentica di prendere una dose di questo medicinale, la prenda appena se ne ricorda e quindi prenda la dose successiva al solito orario. Se si accorge solo il giorno successivo di aver dimenticato la dose, può semplicemente assumere la compressa successiva al solito orario. **Non prenda** una dose doppia (due compresse in una volta) per compensare la dimenticanza della compressa.

**Non interrompa l'assunzione di questo medicinale**, anche se si sente bene a meno che non glielo dica il medico.

Coloro che soffrono di pressione alta spesso non notano alcun segno di questo problema. Molti si sentono in condizioni abbastanza normali. Per ottenere risultati migliori e ridurre il rischio di effetti indesiderati è molto importante che lei assuma questo medicinale esattamente come indicato dal medico. Mantenga gli appuntamenti con il medico anche se si sente bene.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si può verificare all'inizio della terapia con Rasilamlo svenimento e/o sensazione di testa leggera legate alla pressione arteriosa bassa. Se ha questi sintomi, informi **immediatamente** il medico.

Come per ogni combinazione di due principi attivi, non si possono escludere gli effetti indesiderati associati a ciascuno dei singoli componenti. Le reazioni avverse precedentemente segnalate con uno dei due principi attivi di Rasilamlo (aliskiren e idroclorotiazide) ed elencate sotto, possono verificarsi con Rasilamlo.

##### **Alcuni effetti indesiderati possono essere gravi:**

alcuni pazienti hanno riportato effetti indesiderati gravi. **Avverta immediatamente il medico se lamenta uno dei seguenti effetti:**

- Gravi reazioni cutanee (necrosi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre) (*non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100*).
- Reazione allergica grave con sintomi come eruzione cutanea, prurito, gonfiore del viso o delle labbra o della lingua, difficoltà respiratoria, capogiri (*raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000*).
- Nausea, perdita di appetito, colorazione scura delle urine o ingiallimento della pelle e degli occhi (possono essere segni di disordini epatici) (*frequenza non nota*).

##### **Altri effetti indesiderati possono includere:**

**Comune** (possono riguardare fino ad 1 persona su 10):

- bassa pressione del sangue
- gonfiore, incluso gonfiore delle mani, delle caviglie o dei piedi (edema periferico)
- diarrea
- dolore alle articolazioni (artralgia)
- alti livelli di potassio nel sangue
- capogiri
- sonnolenza
- mal di testa
- vampate
- dolore addominale
- nausea
- stanchezza
- palpitazioni (sentire il proprio battito cardiaco)

**Non comune** (possono riguardare fino ad 1 persona su 100):

- eruzioni cutanee (possono anche essere un segno di reazioni allergiche o di angioedema – vedere effetti indesiderati riportati di seguito dopo “Raro”)
- problemi renali incluso insufficienza renale acuta (grave diminuzione della quantità di urina)
- gravi reazioni cutanee (necrosi epidermica tossica e/o reazioni della mucosa orale – arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre)
- tosse
- prurito
- eruzione cutanea (inclusa eruzione cutanea pruriginosa e orticaria)
- aumento degli enzimi epatici (del fegato)

- insonnia
- sbalzi d'umore (inclusa ansia)
- depressione
- tremori
- alterazione del senso del gusto
- improvvisa, temporanea perdita di coscienza
- diminuzione della sensibilità cutanea
- formicolio o intorpidimento
- disturbi della visione (inclusa visione doppia)
- ronzio alle orecchie
- respiro corto
- naso gocciolante
- vomito
- malessere allo stomaco dopo il pasto
- cambiamento delle abitudini intestinali (incluse diarrea e stipsi)
- bocca secca
- perdita di capelli
- chiazze cutanee di color violaceo
- scolorimento cutaneo
- sudorazione eccessiva
- eruzione cutanea generalizzata
- dolore muscolare
- crampi muscolari
- lombalgia
- disturbi urinari
- necessità di urinare durante la notte
- frequente necessità di urinare
- impotenza
- aumento del seno nell'uomo
- dolore toracico
- debolezza
- dolore
- sensazione di malessere
- aumento di peso
- diminuzione di peso

**Raro** (possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000):

- reazione allergica grave (reazione anafilattica)
- reazioni allergiche (ipersensibilità) e angioedema (i cui sintomi possono comprendere difficoltà a respirare o a deglutire, rash, prurito, orticaria o gonfiore del viso, delle mani e dei piedi, degli occhi, delle labbra e/o della lingua, capogiri)
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue
- arrossamento della pelle (eritema)
- confusione

**Molto Raro** (possono riguardare fino ad 1 persona su 10.000):

- bassi livelli dei globuli bianchi e delle piastrine
- alti livelli di zucchero nel sangue
- aumento della rigidità muscolare e incapacità di stirarsi
- sensazione di intorpidimento o formicolio con sensazione di bruciore alle dita delle mani e dei piedi
- attacco cardiaco
- battito cardiaco irregolare
- infiammazione dei vasi sanguigni
- grave dolore nella parte superiore dello stomaco
- infiammazione del rivestimento dello stomaco
- sanguinamento, gengive sensibili o ingrossate
- infiammazione del fegato
- esami della funzione epatica (del fegato) anormali
- reazione cutanea con arrossamento e desquamazione della pelle, vesciche alle labbra, occhi o bocca
- secchezza della pelle, eruzione cutanea, eruzione cutanea pruriginosa
- eruzione cutanea con formazione di scaglie o desquamazione
- eruzione cutanea, arrossamento cutaneo, vesciche alle labbra, occhi o bocca, desquamazione della pelle, febbre
- gonfiore principalmente della faccia e della gola
- aumento della sensibilità cutanea al sole

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- capogiro con sensazione di giramento
- bassi livelli di sodio nel sangue

**Se uno qualsiasi di questi effetti si verifica in maniera grave, consulti il medico o il farmacista. Può aver bisogno di interrompere Rasilamlo.**

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Rasilamlo**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Rasilamlo**

- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg/5 mg di Rasilamlo contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come besilato). Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco, ferro ossido giallo (E172) e ferro ossido rosso (E172).

- Ogni compressa rivestita con film da 150 mg/10 mg di Rasilamlo contiene 150 mg di aliskiren (come emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come besilato). Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco e ferro ossido giallo (E172).
- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/5 mg di Rasilamlo contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 5 mg di amlodipina (come besilato). Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol, talco e ferro ossido giallo (E172).
- Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/10 mg di Rasilamlo contiene 300 mg di aliskiren (come emifumarato) e 10 mg di amlodipina (come besilato). Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, crospovidone, povidone, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, macrogol, talco e ferro ossido giallo (E172).

#### **Descrizione dell'aspetto di Rasilamlo e contenuto della confezione**

Le compresse rivestite con film da 150 mg/5 mg di Rasilamlo sono di colore giallo chiaro, convesse, ovali con impresso "T2" su un lato e "NVR" sull'altro.

Le compresse rivestite con film da 150 mg/10 mg di Rasilamlo sono di colore giallo, convesse, con impresso "T7" su un lato e "NVR" sull'altro.

Le compresse rivestite con film da 300 mg/5 mg di Rasilamlo sono di colore giallo scuro, convesse, ovali con impresso "T11" su un lato e "NVR" sull'altro.

Le compresse rivestite con film da 300 mg/10 mg di Rasilamlo sono di colore giallo-marrone, convesse, ovali con impresso "T12" su un lato e "NVR" sull'altro.

Rasilamlo è disponibile in confezioni contenenti 14, 28, 56 o 98 compresse (in blister calendario), 30 o 90 compresse (in blister normale) e 56x1 compressa (in blister divisibili per dose unitaria).

E' anche disponibile in confezioni multiple da 98 compresse (2 scatole da 49) e 280 compresse (20 scatole da 14) in blister calendario e 98x1 compressa (2 confezioni da 49x1) in blister divisibili per dose unitaria.

Non tutte le confezioni o dosaggi possono essere disponibili nel suo paese.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

#### **Produttore**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata (NA)  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI CHE RACCOMANDANO LA  
VARIAZIONE DELLA/E AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*Medicinale non più autorizzato*

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per aliskiren / aliskiren, amlodipina / aliskiren, idroclorotiazide, le conclusioni scientifiche del CHMP sono le seguenti:

Durante il periodo di riferimento un numero di reazioni avverse al farmaco gravi e non gravi di “iponatriemia” derivanti da dati successivi alla commercializzazione ha sollevato una preoccupazione che ha portato alla presentazione di una revisione cumulativa da parte del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (MAH). La revisione cumulativa ha recuperato 187 casi, di cui 57 sono stati sufficientemente documentati, e in 8 di questi casi non poteva essere esclusa una relazione causale. La causalità non poteva essere esclusa anche in 3 casi addizionali in cui grave iponatriemia era associata a sintomi neurologici come edema cerebrale o grave confusione ed edema cerebrale.

Il MAH ha depositato un’analisi con 1407 casi di “dispnea”, per 13 dei quali c’è stato de-challenge positivo e tre casi hanno riportato re-challenge positivo. Il PRAC ha considerato che i casi di de-challenge e di re-challenge siano un’importante informazione di relazione causale che contribuisce a confermare il segnale di sicurezza.

Pertanto alla luce dei dati disponibili su aliskiren/ aliskiren, amlodipina / aliskiren, idroclorotiazide, il PRAC ritiene che siano giustificate modifiche alle informazioni del prodotto. Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

### **Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all’immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su aliskiren / aliskiren, amlodipina / aliskiren, idroclorotiazide il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti aliskiren / aliskiren, amlodipina / aliskiren, idroclorotiazide sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all’immissione in commercio.