

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bhala besylate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra ċara, konvessa, forma ta' bajda b'genb tasturat, b'"T2" imnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasilamlo huwa indikat għall-kura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb b'aliskiren jew amlodipine meta dawn ikunu wżati waħedhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Rasilamlo hija pillola waħda darba kuljum.

L-effett ta' kontra l-pressjoni jidher fi żmien ġimgha u l-effett ikun qrib il-massimu f'madwar 4 ġimghat. Jekk il-pressjoni tibqa' mhix ikkontrollata wara bejn 4 u 6 ġimghat ta' terapija, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine biex jinkiseb l-aħjar rispons. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Rasilamlo jista' jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-pressjoni bl-eċċezzjoni ta' użu flimkien ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ta' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Pożoloġija f'pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq b'aliskiren jew amlodipine mogħtija waħedhom

Rasilamlo 150 mg/5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq b'aliskiren 150 mg jew b'amlodipine 5 mg waħidhom.

Pazjent li jgħarrab reazzjonijiet avversi bi kwalunkwe wieħed miż-żewġ komponenti li jillimita d-doża li tista' tingħata jista' jibdel għal Rasilamlo li fih doża baxxa ta' dak il-komponent biex jinkiseb tnaqqis jixxieb fil-pressjoni.

Aġġustament individwali tad-doża b'kull wiehed miż-żewġ komponenti sakemm jinkiseb l-aħjar rispons tista' tkun irrakkomandata qabel ma wiehed jibdel għat-tahlita fissa. Meta jkun xieraq b'mod kliniku u skont il-pożoloġija msemija hawn fuq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn terapija bil-medicina waħedha għat-tahlita fissa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif sa moderat (GFR ta' 89-60 ml/min/1.73 m² u ta' 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).

Indeboliment epatiku

Ma ġewx stabbiliti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' amlodipine għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Il-farmakokinetika ta' amlodipine ma ġietx studjata f'indeboliment qawwi tal-fwied; għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Persuni anzjani (aktar minn 65 sena)

Hemm esperjenza limitata b'Rasilamlo, b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom minn 75 sena 'l fuq. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela partikolari f'dawn il-pazjenti. Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasilamlo fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuża fi tfal fl-età ta' sentejn sa inqas minn 6 snin minhabba tħassib ta' sigurtà dovut għal esponiment eċċessiv potenzjali għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.2 u 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftiit ilma. Rasilamlo għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. L-użu flimkien mal-meraq tal-frott u/jew ma' xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-ħxejjex) għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew derivattivi oħrajn ta' dihydropyridine.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkomittanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu fl-istess hin ta' Rasilamlo ma' ACEI jew ARB hu kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR ta' <60 ml/min/1.73m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
- Pressjoni għolja severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'l barra tal-ventrikula tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).

- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.
- Tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasilamlo għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħal ma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi kriżi ta' pressjoni għolja ma gietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) ġew irrappurtati f'individwi suxxettibbli, speċjalment jekk tkun qed tintuża kombinazzjoni ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw lil din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Imblokk doppju ta' RAAS billi tikkombina aliskiren ma' ACEI jew ARB għalhekk mhuwiex rakkomandat. Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

Insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal aliskiren f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasilamlo fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melħ (eż. dawġ li jkunu qed jirċievu dozi għolja ta' diuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma' agenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melħ għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasilamlo, jew inkella l-kura għandha tinbeda taħt supervizjoni medika stretta. F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkumplikata kkurati b'Rasilamlo fi provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir, l-inċidenza ta' pressjoni baxxa kienet baxxa (0.2%).

Indeboliment renali

Fl-istudji kliniċi, aliskiren ma' ġiex investigat f'pazjenti li għandhom il-pressjoni għolja u li jbatu minn indeboliment renali sever (krejatinina fis-serum $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew GFR stmata $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), li kellhom dijaliżi fil-passat, sindrome nefrotika jew pressjoni għolja renovaskulari. Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Bhal prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasilamlo jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliwi bhal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliwi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliwi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawx bl-użu konkometanti ta' sustanzi ohra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perjodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jseħħ b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsufu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasilamlo f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isseħħ insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħħet wara użu ta' mediċini ohra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati anġjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil anġjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wiehed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew anġioedima, Rasilamlo għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfieuqu għalkollox u ma jergghux ifiġġu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi, b'mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wiehed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-ġhajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Il-popolazzjoni pedjatrika

Aliskiren huwa sottostrat ta' *P-glikoproteina* (P-gp) u hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura li tittrasporta l-medicina P-gp. L-età li fiha s-sistema li tittrasporta tkun matura ma tistax tiġi stabbilita (ara sezzjonijiet 5.2 u 5.3). Għalhekk, Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuza fi tfal fl-età ta' bejn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Hija disponibbli dejta limitata dwar is-sigurtà minn studju farmakokinetiku tal-kura ta' aliskiren f'39 tifel u tifla li jbatu minn pressjoni għolja fl-età ta' bejn 6 snin u inqas minn 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasilamlo

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'Rasilamlo. Għalhekk, f'din is-sezzjoni qed tiġi pprovduta informazzjoni dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa għas-sustanzi attivi individwali.

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' amlodipine ma jikkawżax tibdil ta' sinifikat fl-esponiment farmakokinetiku fl-istat fiss (AUC) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti f'voluntiera f'saħħithom.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

- Inibituri potenti ta' P-gp

Studju dwar interazzjoni tal-medicina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'dozi oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-frott u xarbiet li fihom estratti mill-pjanti

L-ghoti tal-meraq tal-frott ma' aliskiren wassal għal tnaqqis fl-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren. L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. L-ghoti flimkien tal-meraq tal-laring jew tat-tuffieħ ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 62% fl-AUC ta' aliskiren jew għal tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz ta' komponenti tal-meraq tal-frott mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-frott m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasilamlo. L-effett ta' xarbiet li fihom estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-hxejjex) fuq l-assorbiment ta' aliskiren ma ġiex investigat. Madanakollu, komponenti li għandhom il-potenzjal li jinibixxu l-assorbiment ta' aliskiren medjat minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-joni jinsabu preżenti bil-qawwa fil-frott, hxejjex, u fi prodotti oħrajn mill-pjanti. Għaldaqstant, xarbiet li fihom estratti mill-pjanti, inkluż tejiet tal-hxejjex, m'għandhomx jittiehdu flimkien ma' Rasilamlo.

Imblokk doppju ta' RAAS b'aliskiren, ARBs jew ACEIs

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' ACEIs, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħħija mill-marrara ta' aliskiren (ara sezzjoni 5.2). Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Induttori oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-dozi ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela.

- Mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs)

Bħal ma jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren kontra l-pressjoni għolja. F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren mogħti flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġar, inkluz il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi riversibbli. Għalhekk it-taħlita ta' aliskiren flimkien ma' NSAID tinħtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti ġol-muskolu jew fil-vina ma ġiex investigat). Wara hafna dozi ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tneħħija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikatx li doži oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poliipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poliipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-ħalq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tnedija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2). Id-dejta klinika disponibbli ma tissuggerix effett addittiv ta' tipi differenti ta' ikel u/jew xarbiet, madankollu l-potenzjal li jkun hemm tnaqqis tal-bijodisponibbiltà ta' aliskiren minhabba dan l-effett addittiv ma ġiex studjat u għaldaqstant ma jistax jiġi eskluż. L-għoti flimkien ta' aliskiren ma' meraq tal-frott jew xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti, inkluż tejiet tal-hxejjex, għandu jiġi evitat.

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.
- Meta aliskiren jingħata ma' metformin (↓28%), amlodipine (↑29%) jew cimetidine (↑19%) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.
- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-izoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinduċix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-izoenzimi CYP450 mhumix mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jeffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi ohra għal P-gp f'sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deħru l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annali sperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polyptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polyptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-frott).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess ħin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess ħin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess ħin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ġhoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jibaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'animali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ġhoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ġhoti fl-istess ħin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermija malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermija malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jizdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ġhoti fl-istess ħin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma' affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasilamlo għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasilamlo m'għandux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex joħroġu tqal.

Tqala

M'hemmx taghrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratogeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieħ. Bhal kull medicina oħra li taħdem direttament fuq ir-RAAS, aliskiren m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-frien ma urew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaġġi 50 darba iktar mid-dożaġġ massimu rakkomandat għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Rasilamlo m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasilamlo huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasilamlo kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' frien li kienu qed ireddghu.

Minhabba li m'hemmx taghrif biżżejjed/hemm taghrif limitat dwar it-tneħħija ta' aliskiren u amlodipine mal-halib tas-sider uman jew tal-annimali, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi. Għalhekk mhuwiex irrakkomandat li nisa li qed ireddghu jużaw Rasilamlo.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Rasilamlo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-trabija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda taghrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasilamlo.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju. Taghrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-frien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-frien ma kinitx affettwata b'dozi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasilamlo.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, ugiġh ta' ras, ghejja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tiġi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasilamlo pprezentat hawn taħt huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasilamlo u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren u amlodipine. It-taghrif dwar is-sigurtà għal Rasilamlo f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal Rasilamlo huma pressjoni baxxa u edema periferali. Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasilamlo (aliskiren u amlodipine) u nklużi fil-lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi jistghu jsehhu b'Rasilamlo.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'Rasilamlo jew b'monoterapija ta' wiehed jew iż-żewġ komponenti huma nklużi fit-tabella taht. Għal reazzjonijiet avversi osservati b'aktar minn komponent wiehed tal-kombinazzjoni ta' doża fissa, fit-tabella hawn taht hemm imnizzla l-oġhla frekwenza.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari ħafna	Lewkopenija ^{am} , tromboċitopenija ^{am}
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a , reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^a
Rari ħafna	Reazzjonijiet allergiċi ^{am}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari ħafna	Iperglicemija ^{am}
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad ^{am} , bidliet fil-burdata (inkluż ansjetà) ^{am} , dipressjoni ^{am}
Rari	Konfużjoni ^{am}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nġhas ^{am} , uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura) ^{am}
Mhux komuni	Rogħda ^{am} , disgewżja ^{am} , sinkope ^{am} , ipoestesija ^{am} , parestesija ^{am}
Rari ħafna	Iper-tonja ^{am} , newropatija periferali ^{am}
Disturbi fl-ġhajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluż diplopja) ^{am}
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn ^{am}
Mhux magħruf	Vertigo ^a
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament ^{a,am} , palpitazzjonijiet ^{a,am} , edima periferali ^{c,a,am*}
Rari ħafna	Infart mijokardijaku ^{am} , aritmija (inkluż bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju) ^{am}
Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar ^{am} , pressjoni baxxa ^{c,a,am}
Rari ħafna	Vaskulite ^{am}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtuġh ta' nifs ^{a,am} , rinite ^{am} , sogħla ^{a,am}
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea ^a , uġiġh addominali ^{am} , nawsja ^{a,am}
Mhux komuni	Rimettar ^{a,am} , dispepsja ^{am} , tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluż dijarea u stitikezza) ^{am} , ħalq xott ^{am}
Rari ħafna	Pankreatite ^{am} , gastrite ^{am} , iperplasja tal-ħniek ^{am}

Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite ^{a,am} , suffejra ^{a,am} , zieda tal-enzimi tal-fwied (hafna minnhom konsistenti ma' kolestaži) ^{am}
Mhux maghruf	Disturb fil-fwied ^{a,**} , insufficjenza tal-fwied ^{a,***}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fil-ġilda (SCARs - <i>severe cutaneous adverse reactions</i>) li jinkludu s-sindrome ta' Stevens Johnson ^a , nekroliżi epidermali tossika (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>) ^a , reazzjonijiet fil-mukuża tal-halq ^a , raxx ^{a,am} , ħakk ^{a,am} , urtikarja ^{a,am} , alopeċja ^{am} , purpura ^{am} , bidla fil-kulur tal-ġilda ^{am} , iperidrozi ^{am} , eksantema ^{am}
Rari	Angjoedima ^a , eritema ^a
Rari hafna	Eritema multiforme ^{am} , dermatite esfoljattiva ^{am} , is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{am} , edima Quincke ^{am} , fotosensittività ^{am}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja ^{a,am} , nefha fl-għekiesi ^{am}
Mhux komuni	Mijaġġja ^{am} , bugħawwiġ fil-muskoli ^{am} , uġiġħ fid-dahar ^{am}
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	
Mhux komuni	Insufficjenza akuta tal-kliewi ^a , indeboliment tal-kliewi ^a , disturb fl-għamil tal-awrina ^{am} , għamil tal-awrina bil-lejl ^{am} , zieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina ^{am}
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza ^{am} , ġinekomastja ^{am}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Gheja ^{am}
Mhux komuni	Uġiġħ fis-sider ^{am} , astenja ^{am} , uġiġħ ^{am} , telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard ^{am}
Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja ^a
Mhux komuni	Zieda fl-enzimi fil-fwied ^a , zieda fil-piż ^{am} , tnaqqis fil-piż ^{am}
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina ^a , tnaqqis fl-ematokrit ^a , zieda fil-kreatinina tad-demmi ^a
Mhux maghruf	Iponatremja ^a

^c Reazzjoni avversa osservata b'Rasilamlo;

^a Reazzjoni avversa osservata b'monoterapija ta' aliskiren;

^{am} Reazzjoni avversa osservata b'monoterapija ta' amlodipine;

* Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b'terapija ta' aliskiren f'esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b'mod frekwenti għal Rasilamlo fi provi kliniċi kienet edima periferali, li seħhet bi frekwenza anqas minn jew daqs dik ta' doži ta' amlodipine li jaqblu magħha, iżda oghla minn dik b'aliskiren;

** Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b'sintomi kliniċi u b'evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-fwied aktar qawwija;

*** Inkluz każ wiehed ta' "insufficjenza fulminanti tal-fwied" irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati qabel b'wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jseħhu b'Rasilmlo anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedema seħħew waqt il-kura b'aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva seħħew b'mod rari waqt il-kura b'aliskiren b'rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha tal-wieċċ, tax-xofftejn, tal-grizmejn u/jew tal-ilsien) kienu rrapportati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima li f'xi każijiet kienet assoċjata ma' għoti ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluż imblokkaturi ta' RAAS (ACEIs jew ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrapportati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrapportati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiegħu n-nifs jew tibia, raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha tal-wieċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artalġja giet irrappurtata f'esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'xi każijiet dan seħħ bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliewi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi kienu rrapportati f'pazjenti li kienu f'riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-għoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew uric acid.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali oħra li jaħdmu fuq is-sistema tar-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkometanti ta' agenti oħra li jaħdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-għoti flimkien ma' sustanzi oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-ammont limitat ta' dejta ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'eta minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawg li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bhal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, ugiġh ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva b'Rasilamlo. L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasilamlo tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren u amlodipine li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u nkluz xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrapportata b'amlodipine.

Kura

Jekk jidheru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasilamlo, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għal volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-għemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demmi kif kienu, diment li ma hemm ebda kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn golvina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attiv eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiehdet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minhabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijaliżi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijaliżi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijaliżi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijaliżi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espożizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin, Kodiċi ATC: C09XA53

Rasilamlo huwa tahlita ta' żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkanizmi li jikkumplementaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri indiretti ta' renin u amlodipine jagħmel parti mill-klassi ta' antagonisti tal-calcium.

Rasilamlo

L-użu ta' kura mħallta b'aliskiren u amlodipine tiġi mill-azzjonijiet ta' dawn iż-żewġ prodotti mediċinali fuq żewġ sistemi differenti iżda li jikkumplementaw lil xulxin li jirregolaw il-pressjoni tad-demem. L-imblokkaturi tal-kanali tal-calcium jaħdmu biex iwaqqfu l-influss tal-calcium għal goċċelluli tal-muskolu vaskulari lixx fis-superfiċje ta' barra tal-arterja u tal-vina, b'hekk iwaqqfu il-kontrazzjoni tal-muskolu lixx u t-tgħafis tal-arterji u tal-vini. Inibituri ta' renin irażżnu l-attività enzimatika ta' renin, u b'hekk jimblokkaw il-formazzjoni ta' Angiotensin II, il-molekula prinċipali li tintrabat mal-proteini u taffettwa l-effett tagħhom fis-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Angiotensin II jikkawża t-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-assorbiment mill-gdid tas-sodium u l-ilma. B'hekk amlodipine jinibixxi b'mod dirett it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u jnaqqas ir-reżistenza vaskulari, filwaqt li aliskiren, billi jikkontrolla l-produzzjoni ta' Ang II, jista' wkoll jinibixxi t-tgħafis tal-arterji u tal-vini iżda barra minn hekk jibdel il-bilanċ tal-ilma u tas-sodium biex iqarrbu lejn il-livelli meħtieġa għall-kundizzjonijiet ta' pressjoni normali. L-azzjoni ta' aliskiren u amlodipine f'daqqa fuq dawn iż-żewġ fatturi ċentrali li jirregolaw il-pressjoni (it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-effetti ta' pressjoni għolja medjati mill-RAAS) iwasslu għal effetti aktar effettivi kontra l-pressjoni minn dawk li jidhru bl-ghoti tal-mediċini waħedhom.

Rasilamlo gie studjat f'għadd ta' provi kkontrollati b'mod attiv u bi placebo u provi fuq perijodu twil ta' żmien li kienu jinkludu 5,570 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata (pressjoni dijastolika bejn 90 mmHg u 109 mmHg).

F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollati mill-monoterapija tal-komponenti, l-ghoti ta' Rasilamlo darba kuljum ipprova tnaqqis kliniku sinifikanti dipendenti mid-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll f'dik dijastolika.

Meta mogħti lil pazjenti li pressjoni tad-demem tagħhom ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn jew aliskiren jew amlodipine, Rasilamlo jirrizulta fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demem ikbar wara ġimgħa ta' kura milli l-monoterapija komponenti u effett qrib il-masismu jinkiseb wara erba' ġimgħat ta' kura.

Fi studju ta' 820 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-tahlita ta' aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 18.0/13.1 mmHg fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien sinifikament oghla b'mod statistiku minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. It-tahlita b'doża ta' 300 mg/5 mg uriet ukoll tnaqqis statistikament sinifikament oghla fil-pressjoni minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 584 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine ipprova tnaqqis fil-pressjoni tad-demem medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 7.9/4.8 mmHg u 11.7/7.7 mmHg għall-qawwiet 300/5 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' aliskiren 300 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definit b'ħala differenza fil-pressjoni tad-demem sistolika (SBP) ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju fi 847 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'amlodipine 10 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg u 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 11.0/9.0 mmHg u 14.4/11.0 mmHg rispettivament fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien statistikament oghla b'mod statistiku minn meta amlodipine 10 mg ingħata wahdu. F'subsett ta' 549 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine pproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 4.0/2.2 mmHg u 7.6/4.7 mmHg għall-qawwiet 150/10 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti minghajr qari anormali, definita bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju ta' 545 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal 5 mg amlodipine, it-taħlita ta' aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg wasslet għal tnaqqis ikbar fil-pressjoni minn daww il-pazjenti li jibqgħu fuq amlodipine 5 mg.

Fi studju fattorjali, ta' gruppi paralleli, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat u ta' tul ta' 8 gimgħat f'1688 pazjent randomizzat b'ipertensjoni baxxa jew moderata, il-kura b'Rasilamlo f'dozi minn 150 mg/5 mg sa 300 mg/10 mg iproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) klinikament sinifikanti li jiddependi mid-doża li jvarja bejn 20.6/14.0 mmHg u 23.9/16.5 mmHg, rispettivament, kif imqabbel ma' 15.4/10.2 mmHg għal aliskiren 300 mg, 21.0/13.8 mmHg għal amlodipine 10 mg u 6.8/5.4 mmHg bi placebo f'popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni tad-demmm tal-linja bażi medja ta' 157.3/99.7 mmHg. Dawn kienu sinifikanti statistikament meta mqabbla ma' placebo u aliskiren għad-dożi kollha. It-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm bit-taħlita nżamm matul l-intervall shiħ ta' 24 siegħa tad-doża. F'subsett ta' 1,069 pazjent, Rasilamlo ipproduċa tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) li tvarja bejn 20.6/13.6 mmHg u 24.2/17.3 mmHg (is-subsett tal-pazjenti minghajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Is-sigurtà ta' Rasilamlo għet evalwata fi studji twal sa sena.

L-effetti ta' Rasilamlo fuq mortalità minn kull kawża u kardjovaskulari u fuq morbidità kardjovaskulari u ħsara tal-organi fil-mira mhumieq magħrufa bħalissa.

Rasilamlo ngħata lil aktar minn 2,800 pazjent fi provi kliniċi li tlestew, li jinkludu 372 pazjent li hađu għal sena jew aktar. Kura b'Rasilamlo b'dozi sa 300 mg/10 mg kellhom inċidenza totali ta' esperjenzi avversi jixbhu lil daww tal-komponenti wahedhom. L-inċidenza tal-kazijiet avversi ma wriet l-ebda assoċjazzjoni mas-sess, l-età, l-indiċi tal-piż tal-gisem, ir-razza jew l-etniċità. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi godda li sehhew speċifikament b'Rasilamlo barra daww magħrufa li huma assoċjati mat-terapiji mogħtija wahedhom. Fi studju double-blind, randomised ikkontrollat bi placebo f'1,688 pazjent bi pressjoni hařifa jew moderata, it-twaqqif tal-kura minħabba każ kliniku avvers seħħ f'1.7% tal-pazjenti kkurati b'Rasilamlo versus 1.5% tal-pazjenti li ngħataw placebo.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu r-RAAS (ACEI u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-għotja darba kuljum ta' aliskiren b'doži ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-doži (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-gisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' diuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il gimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorthiazide u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu tollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorthiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Inghataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 gimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il gimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 gimgħa. Matul medda ta' 12-il gimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-doži magħżula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 gimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-għoti ta' aliskiren b'doži ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u diastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet doži kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żzejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni ($<1\%$) waqt terapija kombinata bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għall-livelli tal-linja bazi fuq perijodu ta' numru ta' gimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett rebound għall-pressjoni tad-demmm jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 gimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċċata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' ġie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madankollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata ogħla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew GFR <60 ml/min/1.73 m²) bi jew minghajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta ġie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Ir-riżultati finali tal-istudji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.097 favur placebo (95.4% *Confidence Interval*: 0.987, 1.218, 2-sided p=0.0787). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (38.2% kontra 30.3%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.5% kontra 12.4%), iperkalemija (39.1% kontra 29.0%), episodji b'rabta ta' pressjoni baxxa (19.9% kontra 16.3%) u *endpoints* agġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.7%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oġġla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Aliskiren 150 mg (miżjud għal 300 mg jekk ittollerat) mogħti mat-terapija konvenzjonali kien evalwat waqt prova randomizzata *double-blind* ikkontrollata bil-placebo f'1,639 pazjent bil-frazzjoni tal-ejezzjoni mnaqqsa u li kellhom jiddaħħlu l-isptar minhabba episodju ta' insuffiċjenza akuta tal-qalb (NYHA Klassi III-IV) li kienu stabbli emodinamikament fil-linja bażi. L-*endpoint* primarju kien li l-pazjent inżamm mill-ġdid l-isptar minhabba mewt kardojovaskulari jew insuffiċjenza tal-qalb fi żmien 6 xhur; l-*endpoints* sekondarji kienu evalwati fi żmien 12-il xahar.

L-istudju ma wera l-ebda benefiċċju meta mogħti mat-terapija standard għal insuffiċjenza akuta tal-qalb u wera żieda fir-riskju ta' episodji kardjovaskulari f'pazjenti bid-dijabete mellitus. Ir-riżultati tal-istudju wrew effett ċkejken ta' aliskiren bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92% (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.76-1.12; p=0.41, aliskiren vs. placebo). Kienu rrappurtati differenzi fl-effetti tat-trattament mogħti b'aliskiren b'rabta mal-livell totali ta' mortalità tul 12-il xahar u dan skont il-qagħda tad-dijabete mellitus. Fis-sottogrupp ta' pazjenti bid-dijabete mellitus il-proporzjon ta' periklu kien ta' 1.64 favur il-placebo (95% Intervall ta' Kunfidenza: 1.15-2.33), filwaqt li r-rata ta' periklu fis-sottogrupp ta' pazjenti minghajr id-dijabete kien ta' 0.69 favur aliskiren (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.50-0.94); il-valur-p għall-interazzjoni = 0.0003. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' iperkalemija (20.9% kontra 17.5%), fl-indeboliment tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi (16.6% kontra 12.1%) u fil-pressjoni baxxa (17.1% kontra 12.6%) fost il-grupp mogħti aliskiren imqabbel mal-placebo u kienet akbar fost il-pazjenti bid-dijabete.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari bħalissa mhumix magħrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb.

Elettrofiziologija tal-qalb

Ma ġiex irrappurtat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f' Rasilamlo jinibixxi d-dħul mill-membrana ta' joni ta' calcium fil-muskoli tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-ażzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassant fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-demmi. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' ohrajn li mhumix dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' calcium barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jinghataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għall-tnaqqis fil-pressjonijiet tad-demmi kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-demmi ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq tul ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f'kemm pazjenti zghażaġh kif ukoll dawki anzjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'mediċini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serħan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine wrew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardijaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effett inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblokkaturi beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sino-atrijali jew tal-passaġġ atriioventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblokkaturi beta lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vasospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod anġjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u double blind ta' morbidità u mortalità msejjaħ Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar godda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukatur tal-kanali tal-calcium) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' dawki ta' diuretici thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikulu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Rasilmlo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaham inaqqsu $s-C_{max}$ b'85% u $I-AUC$ b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaham inaqqsu $s-C_{max}$ b'76% u $I-AUC_{0-tau}$ b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma madwar darbtejn oghla minn dawkl li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Trasportaturi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u t-tneħħija mill-marrara ta' aliskiren.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat b'ħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-halq. Wara l-ghotja minn ġol-vina, it-tneħħija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaž-żieda fid-doża. Wara li tingħata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl- $I-AUC$ u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità tista' tkun tidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-linearità ma ġewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħħija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja, fl-età ta' bejn 6 snin sa 17-il sena, li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala bçejjec żgħar (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhu lil daww fl-adulti. Ir-riżultati ta' dan l-istudju ma ssuġġerewx li l-età, il-piż tal-ġisem jew is-sess għandhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riżultati minn studju tat-tessut tal-bniedem MDR1 *in vitro* ssuġġerew mudell ta' maturazzjoni tat-trasportaturi MDR1 (P-gp) dipendenti fuq l-età u t-tessuti. Għet osservata varjabbiltà inter-individwali għolja ta' livelli ta' espressjoni tal-mRNA (sa 600 darba). L-espressjoni epatika MDR1 mRNA kienet statistikament ferm aktar baxxa f'kampjuni li tiegħu minn feti, trabi tat-twelid u tfal żgħar sal-età ta' 23 xahar.

L-età li fiha s-sistema li tittrasporta ssir matura ma tistax tiġi stabbilita. Hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura ta' MDR1 (P-gp) (ara "Trasportaturi" aktar 'il fuq u sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.3).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-ħalq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-biodisponibilità assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-biodisponibilità ta' amlodipine mhijiex effettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitnehhew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilħqu stat fiss wara l-ghotja kontinwa ta' 7-8-ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Wara għoti ta' Rasilamlo mill-ħalq, il-hin tal-ogħla konċentrazzjoni medjana fil-plażma kien f'medda ta' 3 siegħat għal aliskiren u 8 siegħat għal amlodipine. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Rasilamlo waqt is-sawm jixbhu lil daww ta' aliskiren u amlodipine meta dawn jingħataw bħala terapiji wahedhom. Għal Rasillamlo, ma sarx studju tal-bioekwivalenza taht kundizzjonijiet ta' ikel hafif.

Ir-riżultati minn studju dwar l-effett tal-ikel bl-użu ta' ikla standard b'kontenut għoli ta' xaham mal-pillola b'taħlita fissa ta' 300 mg/10 mg urew li l-ikel naqqas ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' aliskiren mill-pillola tat-taħlita fissa b'effett li fil-kobor jixbah dak ta' aliskiren meta jingħata wahdu. B'mod konsistenti mal-formulazzjoni tal-medicina wahedha, l-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine fil-pillola b'taħlita fissa.

Karatteristiċi f'pazjenti

Aliskiren

Aliskiren huwa kura effettiva kontra l-pressjoni gholja li tinghata darba kuljum f'pazjenti adulti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-gisem u l-etniċità.

L-AUC huwa 50% oghla fl-anzjani (>65 sena) milli f'individwi żgħażaġh. Is-sess, piż u etniċità m'għandhomx influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza renali. AUC u C_{max} relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża waħda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li dehru, madankollu, ma kinux jikkorrelataw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali haġif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <30 ml/min/1.73 m²).

Il-farmakokinetiċi ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża waħda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiċi ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiċi ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madankollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied haġif għal sever. Għalhekk, mhux meħtieġ li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku haġif għal sever.

Amlodipine

Il-hin biex jintlaħqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija ta' amlodipine għandha t-tendenza li tonqos hekk kif jiżdiedu l-AUC u l-half life tal-eliminazzjoni. Żidiet fl-AUC u fil-half-life ta' eliminazzjoni f'pazjenti b'mard tal-qalb kongestiv kienu kif mistennija għall-grupp ta' età tal-pazjenti f'dan l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni gholja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tneħħija tipika wara ġhoti mill-halq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/sieġha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/sieġha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rappurtata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex effettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata haġna. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tneħħija ta' amlodipine mnaqqsa li tirriżulta f'żieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ġhamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-marġini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba ibbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġeniċità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutaġeniku fl-istudji dwar il-mutaġeniċità *in vitro* u *in vivo*. L-essejs kienu jinkludu essejs *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* fi firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġeniċità b'doži sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux effettwati fil-firien b'doži sa 250 mg/kg/jum. Id-doži fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-ghola doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn doži ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Studji fuq Annimali Mhux Adulti

Sar studju ta' tossiċità b'doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 8 ijiem post-partum għal 4 ġimġhat b'aliskiren f'doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġew osservati mortalità akuta għolja (fi flit sighat) u morbidità severa b'doża ta' 100 u 300 mg/kg/jum (għal 2.3 u 6.8 darbiet aktar mid-doża umana massima rrakkomandata (MRHD) fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b'piz ta' 60 kg) mingħajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt u mingħajr ma tfaċċaw sinjali jew sintomi prodromali. Bla mistenni, il-proporzjon ta' doża letali ta' 100 mg/kg/jum u l-livell bla effett hażin osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum irriżulta f'wiehed baxx.

Sar ukoll studju ieħor ta' tossiċità b'doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 14-il jum post-partum għal 8 ġimġhat b'aliskiren f'doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġiet osservata mortalità mdewma meta ngħatat doża ta' 300 mg/kg/jum (għal 8.5 darbiet aktar mill-MRHD fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b'piz ta' 60 kg) mingħajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt.

Fir-rigward tal-firien mhux adulti li baqgħu hażjin, ma gie osservat ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva jew l-imġiba tagħhom.

L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma (AUC) f'firien fl-età ta' 8 ijiem kien kważi 4 darbiet oghla minn dak f'firien fl-età ta' 14-il jum li ngħataw doża ta' 100 mg/kg/jum. L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma f'firien fl-età ta' 14-il jum kien bejn 85 u 387 oghla minn dak f'firien adulti fl-età ta' 64 jum.

Sar studju b'doża waħda fuq firien mhux adulti fl-età ta' 14, 21, 24, 28, 31 jew 36 jum post-partum. Ma gie osservata ebda mortalità jew tossiċità sinifikanti. L-esponiment fil-plażma kien madwar 100 oghla f'firien fl-età ta' 14-il jum u 3 darbiet oghla f'firien fl-età ta' 21 jum meta mqabbel ma' firien adulti.

Sar studju mekkanistiku sabiex jinvestiga r-relazzjoni bejn l-età, l-esponiment ta' aliskiren u l-maturazzjoni tal-espressjoni ta' MDR1 u OATP2 fil-firien. Ir-rizultati wrew li l-bidliet fl-iżvilupp tal-esponiment ta' aliskiren ikkorrelaw mal-ontogenija tal-maturazzjoni tat-trasportaturi fil-jejunum (il-parti ta' bejn id-duwodenu u l-ilju), fil-fwied, fil-kliewi u fil-mohħ.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren giet evalwata f'firien fl-età ta' bejn 8 u 28 jum wara l-injezzjoni fil-vini ta' aliskiren f'doża ta' 3 mg/kg. It-tnehhija ta' aliskiren żdiedet b'mod li huwa dipendenti fuq l-età. It-tnehhija f'firien fl-età ta' 8 ijiem jew 14-il jum kienet simili, iżda f'dawn l-etajiet, it-tnehhija kienet biss madwar 23% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 21 jum u 16% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 28 jum.

Dawn l-istudji jindikaw li l-esponiment eċċessiv għal aliskiren (>400 darba oghla f'firien fl-età ta' 8 ijiem meta mqabbel ma' firien adulti) u t-tossiċità akuta għolja f'firien mhux adulti jiġu kkawżati minn MDR1 immatura, li tissuġġerixxi li f'pazjenti pedjatriċi b'MDR1 immatura, hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Amlodipine

Dejta dwar sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, zieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'doži madwar 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b'doži sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilate għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatids maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'konċentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Rasilamlo

Studji ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina wrew li t-taħlita ta' aliskiren u amlodipine kienet ittollerata tajjeb fil-firien. Is-sejbiet minn studji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgha fil-firien wara għoti mill-halq kienu konsistenti ma' dawk ta' aliskiren u amlodipine meta ż-żewġ sustanzi attivi ngħataw waħedhom. Ma kien hemm l-ebda tossiċitajiet godda jew zieda fil-qawwa tat-tossiċitajiet li kienu assoċjati mal-komponent il-wiehed jew l-ieħor.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Povidone

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Talc

Iron oxide isfar (E172)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji PVC/PCTFE - Alu:

18-il xahar

Folji PA/Alu/PVC - Alu:

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wieħed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola (20 pakkett b'14)

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wieħed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dożi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dożi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola (2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:

Pakkett wieħed li fih 14, 28, 56 tablets

Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49) u 280 pillola (20 pakkett b'14)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew tal-qawwiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/001-014

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t'April 2011
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bhala besylate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra, konvessa, forma ta' bajda b'genb tasturat, b'"T7" imnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasilamlo huwa indikat għall-kura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb b'aliskiren jew amlodipine meta dawn ikunu wżati waħedhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Rasilamlo hija pillola waħda darba kuljum.

L-effett ta' kontra l-pressjoni jidher fi żmien ġimgha u l-effett ikun qrib il-massimu f'madwar 4 ġimghat. Jekk il-pressjoni tibqa' mhix ikkontrollata wara bejn 4 u 6 ġimghat ta' terapija, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine biex jinkiseb l-aħjar rispons. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Rasilamlo jista' jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-pressjoni bl-eċċezzjoni ta' użu flimkien ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ta' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Pożoloġija f'pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq b'aliskiren jew amlodipine mogħtija waħedhom

Rasilamlo 150 mg/10 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq b'amlodipine 10 mg waħdu jew b'Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pazjent li jgħarrab reazzjonijiet avversi bi kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti li jillimita d-doża li tista' tingħata jista' jibdel għal Rasilamlo li fih doża baxxa ta' dak il-komponent biex jinkiseb tnaqqis jixxieb fil-pressjoni.

Aġġustament individwali tad-doża b'kull wiehed miż-żewġ komponenti sakemm jinkiseb l-aħjar rispons tista' tkun irrakkomandata qabel ma wiehed jibdel għat-tahlita fissa. Meta jkun xieraq b'mod kliniku u skont il-pożoloġija msemmija hawn fuq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn terapija bil-medicina waħedha għat-tahlita fissa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif sa moderat (GFR ta' 89-60 ml/min/1.73 m² u ta' 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).

Indeboliment epatiku

Ma ġewx stabbiliti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' amlodipine għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Il-farmakokinetika ta' amlodipine ma ġietx studjata f'indeboliment qawwi tal-fwied; għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jinghata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Persuni anzjani (aktar minn 65 sena)

Hemm esperjenza limitata b'Rasilamlo, b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom minn 75 sena 'l fuq. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela partikolari f'dawn il-pazjenti. Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasilamlo fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuza fi tfal fl-età ta' sentejn sa inqas minn 6 snin minhabba thassib ta' sigurtà dovut għal esponiment eċċessiv potenzjali għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.2 u 5.3).

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftiit ilma. Rasilamlo għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. L-użu flimkien mal-meraġ tal-frott u/jew ma' xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-ħxejjex) għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew derivattivi oħrajn ta' dihydropyridine.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkormittanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu fl-istess hin ta' Rasilamlo ma' ACEI jew ARB huwa kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR ta' <60 ml/min/1.73m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
- Pressjoni għolja severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'l barra tal-ventrikula tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).

- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.
- Tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasilamlo għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħal ma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi kriżi ta' pressjoni għolja ma gietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) ġew irrappurtati f'individwi suxxettibbli, speċjalment jekk tkun qed tintuża kombinazzjoni ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw lil din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Imblokk doppju ta' RAAS billi tikkombina aliskiren ma' ACEI jew ARB għalhekk mhuwiex rakkomandat. Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

Insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal aliskiren f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasilamlo fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melħ (eż. dawġ li jkunu qed jirċievu dozi għolja ta' diuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma agenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melħ għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasilamlo, jew inkella l-kura għandha tinbeda taħt supervizjoni medika stretta. F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkumplikata kkurati b'Rasilamlo fi provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir, l-inċidenza ta' pressjoni baxxa kienet baxxa (0.2%).

Indeboliment renali

Fl-istudji kliniċi, aliskiren ma ġiex investigat f'pazjenti li għandhom il-pressjoni għolja u li jbatu minn indeboliment renali sever (krejatinina fis-serum $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew GFR stmata $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), li kellhom dijaliżi fil-passat, sindrome nefrotika jew pressjoni għolja renovaskulari. Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Bhal prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasilamlo jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliwi bhal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliwi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliwi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawu bl-użu konkomitanti ta' sustanzi ohra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perġodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jseħħ b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsofru minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasilamlo f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isseħħ insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima

Kienu osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħħet wara użu ta' mediċini ohra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati anġjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil anġjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wiehed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew anġioedima, Rasilamlo għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfieuqu għalkollox u ma jergghux ifiġġu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi, b'mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wiehed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-ġhajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Il-popolazzjoni pedjatrika

Aliskiren huwa sottostrat ta' *P-glikoproteina* (P-gp) u hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura li tittrasporta l-medicina P-gp. L-età li fiha s-sistema li tittrasporta tkun matura ma tistax tiġi stabbilita (ara sezzjonijiet 5.2 u 5.3). Għalhekk, Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuza fi tfal fl-età ta' bejn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Hija disponibbli dejta limitata dwar is-sigurtà minn studju farmakokinetiku tal-kura ta' aliskiren f'39 tifel u tifla li jbatu minn pressjoni għolja fl-età ta' bejn 6 snin u inqas minn 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasilamlo

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'Rasilamlo. Għalhekk, f'din is-sezzjoni qed tiġi pprovduta informazzjoni dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa għas-sustanzi attivi individwali.

L-ġhoti ta' aliskiren flimkien ma' amlodipine ma jikkawżax tibdil ta' sinifikat fl-esponiment farmakokinetiku fl-istat fiss (AUC) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti f'voluntiera f'saħħithom.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

- Inibituri potenti ta' P-gp

Studju dwar interazzjoni tal-medicina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'dozi oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-frott u xarbiet li fihom estratti mill-pjanti

L-ġhoti tal-meraq tal-frott ma' aliskiren wassal għal tnaqqis fl-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren. L-ġhoti tal-meraq tal-grejpfrut flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ġhoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. L-ġhoti flimkien tal-meraq tal-laring jew tat-tuffieħ ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 62% fl-AUC ta' aliskiren jew għal tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz ta' komponenti tal-meraq tal-frott mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-frott m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasilamlo. L-effett ta' xarbiet li fihom estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-hxejjex) fuq l-assorbiment ta' aliskiren ma ġiex investigat. Madanakollu, komponenti li għandhom il-potenzjal li jinibixxu l-assorbiment ta' aliskiren medjat minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-joni jinsabu preżenti bil-qawwa fil-frott, hxejjex, u fi prodotti oħrajn mill-pjanti. Għaldaqstant, xarbiet li fihom estratti mill-pjanti, inkluż tejiet tal-hxejjex, m'għandhomx jittiehdu flimkien ma' Rasilamlo.

Imblokk doppju ta' RAAS b'aliskiren, ARBs jew ACEIs

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' ACEIs, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren (ara sezzjoni 5.2). Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Induttori oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-dozi ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-ogħla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jħallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela.

- Mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs)

Bħal ma jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren kontra l-pressjoni għolja. F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren mogħti flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġar, inkluz il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi riversibbli. Għalhekk it-taħlita ta' aliskiren flimkien ma' NSAID tinħtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti ġol-muskolu jew fil-vina ma ġiex investigat). Wara hafna dozi ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tneħhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu uzati wara ghoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija maghrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tarrotta renali, u wara ghoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-polipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-polipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-ħalq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2). Id-dejta klinika disponibbli ma tissuggerix effett addittiv ta' tipi differenti ta' ikel u/jew xarbiet, madankollu l-potenzjal li jkun hemm tnaqqis tal-bijodisponibbiltà ta' aliskiren minhabba dan l-effett addittiv ma ġiex studjat u għaldaqstant ma jistax jiġi eskluż. L-ghoti flimkien ta' aliskiren ma' meraq tal-frott jew xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti, inkluż tejjiet tal-hxejjex, għandu jiġi evitat.

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.
- Meta aliskiren jingħata ma' metformin (↓28%), amlodipine (↑29%) jew cimetidine (↑19%) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.
- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-izoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinduċix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-izoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jeffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi ohra għal P-gp f' sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deheru l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annimali esperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistghu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polyptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polyptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-frott).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ġhoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied fxi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'annimali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ġhoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ġhoti fl-istess hin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermja malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermja malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jżdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ġhoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasilamlo għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasilamlo m'għandux jintuża f'nisa li qed jippjanaw biex joħorgu tqal.

Tqala

M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jahdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bhal kull medicina oħra li taħdem direttament fuq ir-RAAS, aliskiren m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-frien ma urew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaggi 50 darba iktar mid-dożagg massimu rakkomandat għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Rasilamlo m'għandux jintuża waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasilamlo huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasilamlo kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jigux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' frien li kienu qed ireddghu.

Minhabba li m'hemm tagħrif biżżejjed/hemm tagħrif limitat dwar it-tnehhija ta' aliskiren u amlodipine mal-halib tas-sider uman jew tal-annimali, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi. Għalhekk mhuwiex irrakkomandat li nisa li qed ireddghu jużaw Rasilamlo.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Rasilamlo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasilamlo.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-frien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-frien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasilamlo.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, uġigh ta' ras, ghejja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tigi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasilamlo pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasilamlo u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren u amlodipine. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasilamlo f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal Rasilamlo huma pressjoni baxxa u edema periferali. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasilamlo (aliskiren u amlodipine) u nkluzi fil-lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi jistghu jsehhu b'Rasilamlo.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'Rasilamlo jew b'monoterapija ta' wiehed jew iż-żewġ komponenti huma nkluzi fit-tabella taht. Għal reazzjonijiet avversi osservati b'aktar minn komponent wiehed tal-kombinazzjoni ta' doża fissa, fit-tabella hawn taht hemm imniżżla l-oghla frekwenza.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari ħafna	Lewkopenija ^{am} , tromboċitopenija ^{am}
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a , reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^a
Rari ħafna	Reazzjonijiet allergiċi ^{am}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari ħafna	Iperglicemija ^{am}
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqaḍ ^{am} , bidliet fil-burdata (inkluz ansjetà) ^{am} , dipressjoni ^{am}
Rari	Konfużjoni ^{am}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nġhas ^{am} , uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura) ^{am}
Mhux komuni	Rogħda ^{am} , disgewżja ^{am} , sinkope ^{am} , ipoestesija ^{am} , parestesija ^{am}
Rari ħafna	Iper-tonja ^{am} , newropatija periferali ^{am}
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluz diplopja) ^{am}
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn ^{am}
Mhux magħruf	Vertigo ^a
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament ^{a,am} , palpitazzjonijiet ^{a,am} , edima periferali ^{c,a,am*}
Rari ħafna	Infart mijokardijaku ^{am} , aritmija (inkluz bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju) ^{am}

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar ^{am} , pressjoni baxxa ^{c,a,am}
Rari hafna	Vaskulite ^{am}
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtugh ta' nifs ^{a, am} , rinite ^{am} , sogħla ^{a,am}
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea ^a , uġiġħ addominali ^{am} , nawsjja ^{a,am}
Mhux komuni	Rimettar ^{a,am} , dispepsja ^{am} , tibdil fid-drawwiet tal-ippurġar (inkluż dijarea u stitikezza) ^{am} , ħalq xott ^{am}
Rari hafna	Pankreatite ^{am} , gastrite ^{am} , iperplasja tal-ħniek ^{am}
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite ^{a,am} , suffejra ^{a,am} , żieda tal-enzimi tal-fwied (hafna minnhom konsistenti ma' kolestażi) ^{am}
Mhux magħruf	Disturb fil-fwied ^{a,**} , insuffiċjenza tal-fwied ^{a,***}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fil-ġilda (SCARs - <i>severe cutaneous adverse reactions</i>) li jinkludu s-sindrome ta' Stevens Johnson ^a , nekroliżi epidermali tossika (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>) ^a , reazzjonijiet fil-mukuża tal-ħalq ^a , raxx ^{a,am} , ħakk ^{a,am} , urtikarja ^{a,am} , alopeċja ^{am} , purpura ^{am} , bidla fil-kulur tal-ġilda ^{am} , iperidrozi ^{am} , eksantema ^{am}
Rari	Anġjoedima ^a , eritema ^a
Rari hafna	Eritema multiforme ^{am} , dermatite esfoljattiva ^{am} , is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{am} , edima Quinke ^{am} , fotosensittività ^{am}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja ^{a,am} , nefha fl-għekiesi ^{am}
Mhux komuni	Mijalġja ^{am} , bughawwig fil-muskoli ^{am} , uġiġħ fid-dahar ^{am}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi ^a , indeboliment tal-kliwi ^a , disturb fl-għamil tal-awrina ^{am} , għamil tal-awrina bil-lejl ^{am} , żieda fil-frekwenza tal-għamil tal-awrina ^{am}
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza ^{am} , ġinekomastja ^{am}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Gheja ^{am}
Mhux komuni	Uġiġħ fis-sider ^{am} , astenja ^{am} , uġiġħ ^{am} , telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard ^{am}

Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja ^a
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied ^a , żieda fil-piz ^{am} , tnaqqis fil-piz ^{am}
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina ^a , tnaqqis fl-ematokrit ^a , żieda fil-kreatinina tad-dem ^a
Mhux magħruf	Iponatremja ^a

^c Reazzjoni avversa osservata b'Rasilamlo;

^a Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' aliskiren;

^{am} Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' amlodipine;

* Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b' terapija ta' aliskiren f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b' mod frekwenti għal Rasilamlo fi provi kliniċi kienet edima periferali, li seħħet bi frekwenza anqas minn jew daqs dik ta' dozi ta' amlodipine li jaqblu magħha, iżda oghla minn dik b' aliskiren;

** Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b' sintomi kliniċi u b' evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-fwied aktar qawwija;

*** Inkluz każ wieħed ta' "insuffiċjenza fulminanti tal-fwied" irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati qabel b' wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Rasilamlo anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluz reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedema seħħew waqt il-kura b' aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva seħħew b' mod rari waqt il-kura b' aliskiren b' rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-grizmejn u/jew tal-ilsien) kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima li f' xi każijiet kienet assoċjata ma' għoti ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluz imblokkaturi ta' RAAS (ACEIs jew ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artalġja giet irrappurtata f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F' xi każijiet dan seħħ bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f' pazjenti li kienu f' riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ghoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew uric acid.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum gew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti ohra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-ammont limitat ta' dejta ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bħal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, ugiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva b'Rasilamlo. L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasilamlo tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren u amlodipine li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuggerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u nkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrapportata b'amlodipine.

Kura

Jekk jidheru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasilamlo, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għal volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-ghemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pessjoni tad-demm kif kienu, diment li ma hemm ebda kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn għol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiehdet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minħabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijализи tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalizi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalizi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalizi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin, Kodiċi ATC: C09XA53

Rasilamlo huwa tahlita ta' żewġ komposti kontra l-pessjoni għolja b'mekkaniżmi li jikkumplementaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pessjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri indiretti ta' renin u amlodipine jagħmel parti mill-klassi ta' antagonisti tal-calcium.

Rasilamlo

L-użu ta' kura mħallta b'aliskiren u amlodipine tiġi mill-azzjonijiet ta' dawn iż-żewġ prodotti mediċinali fuq żewġ sistemi differenti iżda li jikkumplementaw lil xulxin li jirregolaw il-pessjoni tad-demm. L-imblokkaturi tal-kanali tal-calcium jaħdmu biex iwaqqfu l-influss tal-calcium għal goċċelluli tal-muskolu vaskulari lixx fis-superfiċje ta' barra tal-arterja u tal-vina, b'hekk iwaqqfu il-kontrazzjoni tal-muskolu lixx u t-tgħafis tal-arterji u tal-vini. Inibituri ta' renin irażżnu l-attività enzimatika ta' renin, u b'hekk jimblokkaw il-formazzjoni ta' Angiotensin II, il-molekula prinċipali li tintrabat mal-proteini u taffettwa l-effett tagħhom fis-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Angiotensin II jikkawża t-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-assorbiment mill-għdid tas-sodium u l-ilma. B'hekk amlodipine jinibixxi b'mod dirett it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u jnaqqas ir-reżistenza vaskulari, filwaqt li aliskiren, billi jikkontrolla l-produzzjoni ta' Ang II, jista' wkoll jinibixxi t-tgħafis tal-arterji u tal-vini iżda barra minn hekk jibdel il-bilanċ tal-ilma u tas-sodium biex iqarrbu lejn il-livelli meħtieġa għall-kundizzjonijiet ta' pressjoni normali. L-azzjoni ta' aliskiren u amlodipine f'daqqa fuq dawn iż-żewġ fatturi ċentrali li jirregolaw il-pessjoni (it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-effetti ta' pressjoni għolja medjati mill-RAAS) iwasslu għal effetti aktar effettivi kontra l-pessjoni minn dawk li jidhru bl-għoti tal-mediċini waħedhom.

Rasilamlo ġie studjat f'għadd ta' provi kkontrollati b'mod attiv u bi placebo u provi fuq perijodu twil ta' żmien li kienu jinkludu 5,570 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata (pressjoni dijastolika bejn 90 mmHg u 109 mmHg).

F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollati mill-monoterapija tal-komponenti, l-għoti ta' Rasilamlo darba kuljum ipprova tnaqqis kliniku sinifikanti dipendenti mid-doża kemm fil-pessjoni sistolika kif ukoll f'dik dijastolika.

Meta mogħti lil pazjenti li pressjoni tad-demm tagħhom ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn jew aliskiren jew amlodipine, Rasilamlo jirrizulta fi tnaqqis fil-pessjoni tad-demm ikbar wara ġimgha ta' kura milli l-monoterapija komponenti u effett qrib il-masismu jinkiseb wara erba' ġimghat ta' kura.

Fi studju ta' 820 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 18.0/13.1 mmHg fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien sinifikament oghla b'mod statistiku minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. It-taħlita b'doża ta' 300 mg/5 mg uriet ukoll tnaqqis statistikament sinifikament oghla fil-pressjoni minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 584 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 7.9/4.8 mmHg u 11.7/7.7 mmHg għall-qawwiet 300/5 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' aliskiren 300 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fil-pressjoni tad-demmm sistolika (SBP) ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju fi 847 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'amlodipine 10 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg u 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 11.0/9.0 mmHg u 14.4/11.0 mmHg rispettivament fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien statistikament oghla b'mod statistiku minn meta amlodipine 10 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 549 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine pproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 4.0/2.2 mmHg u 7.6/4.7 mmHg għall-qawwiet 150/10 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju ta' 545 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal 5 mg amlodipine, it-taħlita ta' aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg wasslet għal tnaqqis ikbar fil-pressjoni minn daww il-pazjenti li jibqgħu fuq amlodipine 5 mg.

Fi studju fattorjali, ta' gruppi paralleli, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat u ta' tul ta' 8 gimgħat f'1688 pazjent randomizzat b'ipertensjoni baxxa jew moderata, il-kura b'Rasiamlo f'doži minn 150 mg/5 mg sa 300 mg/10 mg ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) klinikament sinifikanti li jiddependi mid-doża li jvarja bejn 20.6/14.0 mmHg u 23.9/16.5 mmHg, rispettivament, kif imqabbel ma' 15.4/10.2 mmHg għal aliskiren 300 mg, 21.0/13.8 mmHg għal amlodipine 10 mg u 6.8/5.4 mmHg bi placebo f'popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni tad-demmm tal-linja bażi medja ta' 157.3/99.7 mmHg. Dawn kienu sinifikanti statistikament meta mqabbla ma' placebo u aliskiren għad-doži kollha. It-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm bit-taħlita nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa tad-doża. F'subsett ta' 1,069 pazjent, Rasiamlo ipproduċa tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) li tvarja bejn 20.6/13.6 mmHg u 24.2/17.3 mmHg (is-subsett tal-pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Is-sigurtà ta' Rasiamlo għiet evalwata fi studji twal sa sena.

L-effetti ta' Rasiamlo fuq mortalità minn kull kawża u kardjovaskulari u fuq morbidità kardjovaskulari u ħsara tal-organi fil-mira mhumieq magħrufa bħalissa.

Rasiamlo ngħata lil aktar minn 2,800 pazjent fi provi kliniċi li tlestew, li jinkludu 372 pazjent li hađu għal sena jew aktar. Kura b'Rasiamlo b'doži sa 300 mg/10 mg kellhom inċidenza totali ta' esperjenzi avversi jixbhu lil daww tal-komponenti waħedhom. L-inċidenza tal-każijiet avversi ma wriet l-ebda assoċjazzjoni mas-sess, l-età, l-indiċi tal-piż tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi godda li sehhew speċifikament b'Rasiamlo barra daww magħrufa li huma assoċjati mat-terapiji mogħtija waħedhom. Fi studju double-blind, randomised ikkontrollat bi placebo f'1,688 pazjent bi pressjoni haġifa jew moderata, it-twaqqif tal-kura minhabba każ kliniku avvers sehh f'1.7% tal-pazjenti kkurati b'Rasiamlo versus 1.5% tal-pazjenti li ngħataw placebo.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu r-RAAS (ACEI u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaixxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaixxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-gisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaixxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali li jbaixxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' diuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il gimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorthiazide u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu tollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorthiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Ingħataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 gimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il gimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 gimgħa. Matul medda ta' 12-il gimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dożi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 gimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dożi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u diastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dożi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doza u l-ebda effett fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji klinici kkontrollati. Pressjoni baxxa zżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni gholja minghajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni (<1%) waqt terapija kombinata bi prodotti medicinali kontra l-pressjoni gholja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġġet lura bil-mod għall-livelli tal-linja bazi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, minghajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett rebound għall-pressjoni tad-demmi jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' ġie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madankollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oġħla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew GFR <60 ml/min/1.73 m²) bi jew minghajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bazi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta ġie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Ir-riżultati finali tal-istudji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.097 favur placebo (95.4% *Confidence Interval*: 0.987, 1.218, 2-sided $p=0.0787$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (38.2% kontra 30.3%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.5% kontra 12.4%), iperkalemija (39.1% kontra 29.0%), episodji b'rabta ta' pressjoni baxxa (19.9% kontra 16.3%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.7%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oġħla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Aliskiren 150 mg (miżjud għal 300 mg jekk ittollerat) mogħti mat-terapija konvenzjonali kien evalwat waqt prova randomizzata *double-blind* ikkontrollata bil-placebo f'1,639 pazjent bil-frazzjoni tal-ejezzjoni mnaqqsa u li kellhom jiddaħħlu l-isptar minhabba episodju ta' insuffiċjenza akuta tal-qalb (NYHA Klassi III-IV) li kienu stabbli emodinamikament fil-linja bazi. L-*endpoint* primarju kien li l-pazjent inżamm mill-ġdid l-isptar minhabba mewt kardjovaskulari jew insuffiċjenza tal-qalb fi żmien 6 xhur; l-*endpoints* sekondarji kienu evalwati fi żmien 12-il xahar.

L-istudju ma wera l-ebda benefiċċju meta mogħti mat-terapija standard għal insuffiċjenza akuta tal-qalb u wera żieda fir-riskju ta' episodji kardjovaskulari f'pazjenti bid-dijabete mellitus. Ir-riżultati tal-istudju wrew effetti ċkejken ta' aliskiren bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92% (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.76-1.12; $p=0.41$, aliskiren vs. placebo). Kienu rrapportati differenzi fl-effetti tat-trattament mogħti b'aliskiren b'rabta mal-livell totali ta' mortalità tul 12-il xahar u dan skont il-qagħda tad-dijabete mellitus. Fis-sottogrupp ta' pazjenti bid-dijabete mellitus il-proporzjon ta' periklu kien ta' 1.64 favur il-placebo (95% Intervall ta' Kunfidenza: 1.15-2.33), filwaqt li r-rata ta' periklu fis-sottogrupp ta' pazjenti minghajr id-dijabete kien ta' 0.69 favur aliskiren (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.50-0.94); il-valur- p għall-interazzjoni = 0.0003. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' iperkalemija (20.9% kontra 17.5%), fl-indeboliment tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi (16.6% kontra 12.1%) u fil-pressjoni baxxa (17.1% kontra 12.6%) fost il-grupp mogħti aliskiren imqabbel mal-placebo u kienet akbar fost il-pazjenti bid-dijabete.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari b'halissa mhumieq maghrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb.

Elettrofizioloġija tal-qalb

Ma ġiex irrappurtat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f' Rasilamlo jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' calcium fil-muskoli tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassant fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-dem. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' calcium barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għall-tnaqqis fil-pressjonijiet tad-dem kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-dem ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq tul ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f'kemm pazjenti zghazagh kif ukoll dawq anzjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'mediċini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine wrew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardjaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effetti inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblokkaturi beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sino-atrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblokkaturi beta lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vasospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u double blind ta' morbidità u mortalità msejjjah Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar godda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukatur tal-kanali tal-calcium) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretici thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikulu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Rasilmlo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam inaqqsu is- C_{max} b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaħam inaqqsu s- C_{max} b'76% u l-AUC_{0-tau} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn daww li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Trasportaturi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u t-tnehhija mill-marrara ta' aliskiren.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża waħda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità tista' tkun tidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-linearità ma għewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja, fl-età ta' bejn 6 snin sa 17-il sena, li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala bçejjec żgħar (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhu lil daww fl-adulti. Ir-rizultati ta' dan l-istudju ma ssuġġerewx li l-età, il-piż tal-ġisem jew is-sess għandhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Ir-rizultati minn studju tat-tessut tal-bniedem MDR1 in vitro ssuġġerew mudell ta' maturazzjoni tat-trasportaturi MDR1 (P-gp) dipendenti fuq l-età u t-tessuti. Ġiet osservata varjabbiltà inter-individwali għolja ta' livelli ta' espressjoni tal-mRNA (sa 600 darba). L-espressjoni epatika MDR1 mRNA kienet statistikament ferm aktar baxxa f'kampjuni li ttiehdu minn feti, trabi tat-twelid u tfal żgħar sal-età ta' 23 xahar.

L-età li fiha s-sistema li tittrasporta ssir matura ma tistax tiġi stabbilita. Hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura ta' MDR1 (P-gp) (ara "Trasportaturi" aktar 'il fuq u sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.3).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-ħalq doži terapewtiċi ta' amlodipine waħdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-biodisponibilità assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-biodisponibilità ta' amlodipine mhijiex effettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilħqu stat fiss wara l-għotja kontinwa ta' 7-8-ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Wara għoti ta' Rasilamlo mill-ħalq, il-hin tal-ogħla konċentrazzjoni medjana fil-plażma kien f'medda ta' 3 sigħat għal aliskiren u 8 sigħat għal amlodipine. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Rasilamlo waqt is-sawm jixbhu lil daww ta' aliskiren u amlodipine meta dawn jingħataw bħala terapiji waħedhom. Għal Rasilamlo, ma sarx studju tal-bioekwivalenza taħt kundizzjonijiet ta' ikel hafif.

Ir-riżultati minn studju dwar l-effett tal-ikel bl-użu ta' ikla standard b'kontenut għoli ta' xaham mal-pillola b'tahlita fissa ta' 300 mg/10 mg urew li l-ikel naqqas ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' aliskiren mill-pillola tat-tahlita fissa b'effett li fil-kobor jixbah dak ta' aliskiren meta jinghata wahdu. B'mod konsistenti mal-formulazzjoni tal-medicina wahedha, l-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine fil-pillola b'tahlita fissa.

Karatteristiċi f'pazjenti

Aliskiren

Aliskiren huwa kura effettiva kontra l-pressjoni għolja li tinghata darba kuljum f'pazjenti adulti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-gisem u l-etniċità.

L-AUC huwa 50% oghla fl-anzjani (>65 sena) milli f'individwi żgħażaġh. Is-sess, piż u etniċità m'għandhomx influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza renali. AUC u C_{max} relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża wahda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li dehru, madankollu, ma kinux jikkorrelataw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali hafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <30 ml/min/1.73 m²).

Il-farmakokinetiċi ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża wahda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiċi ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; zieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiċi ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied hafif għal sever. Għalhekk, mhux meħtieġ li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif għal sever.

Amlodipine

Il-hin biex jintlahqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija ta' amlodipine għandha t-tendenza li tonqos hekk kif jiżdiedu l-AUC u l-half life tal-eliminazzjoni. Żidiet fl-AUC u fil-half-life ta' eliminazzjoni f'pazjenti b'mard tal-qalb kongestiv kienu kif mistennija għall-grupp ta' età tal-pazjenti f'dan l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tneħħija tipika wara għoti mill-halq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/sieġha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/sieġha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex effettwata b'mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied għandhom tneħħija ta' amlodipine mnaqqsa li tirriżulta f'zieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren

Il-potenzjal karċinoġenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq ġrieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinoġenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-għamja li kien registrat fi firien b'doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Għalkemm huwa magħruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-marġini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b'doża ta' 300 mg waqt studju f'voluntiera b'saħħithom kienu meqjusa xierqa b'9-11-il darba ibbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuza meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinoġeniċità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutaġeniku fl-istudji dwar il-mutaġeniċità *in vitro* u *in vivo*. L-essejs kienu jinkludu essejs *in vitro* f'ċelluli batteriċi u mammiferi u f'evalwazzjonijiet *in vivo* fi firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b'aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġeniċità b'doži sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux effettwati fil-firien b'doži sa 250 mg/kg/jum. Id-doži fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-ghola doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn doži ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi magħrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Studji fuq Annimali Mhux Adulti

Sar studju ta' tossiċità b'doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 8 ijiem post-partum għal 4 ġimgħat b'aliskiren f'doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġew osservati mortalità akuta għolja (fi flit sigħat) u morbidità severa b'doża ta' 100 u 300 mg/kg/jum (għal 2.3 u 6.8 darbiet aktar mid-doża umana massima rrakkomandata (MRHD) fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b'piz ta' 60 kg) mingħajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt u mingħajr ma tfaċċaw sinjali jew sintomi prodromali. Bla mistenni, il-proporzjon ta' doża letali ta' 100 mg/kg/jum u l-livell bla effett hażin osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum irriżulta f'wieħed baxx.

Sar ukoll studju ieħor ta' tossiċità b'doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 14-il jum post-partum għal 8 ġimgħat b'aliskiren f'doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġiet osservata mortalità mdewma meta ngħatat doża ta' 300 mg/kg/jum (għal 8.5 darbiet aktar mill-MRHD fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b'piz ta' 60 kg) mingħajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt.

Fir-rigward tal-firien mhux adulti li baqgħu haġġin, ma gie osservat ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva jew l-imġiba tagħhom.

L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma (AUC) f'firien fl-età ta' 8 ijiem kien kważi 4 darbiet oghla minn dak f'firien fl-età ta' 14-il jum li ngħataw doża ta' 100 mg/kg/jum. L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma f'firien fl-età ta' 14-il jum kien bejn 85 u 387 oghla minn dak f'firien adulti fl-età ta' 64 jum.

Sar studju b'doża waħda fuq firien mhux adulti fl-età ta' 14, 21, 24, 28, 31 jew 36 jum post-partum. Ma gie osservata ebda mortalità jew tossiċità sinifikanti. L-esponiment fil-plażma kien madwar 100 oghla f'firien fl-età ta' 14-il jum u 3 darbiet oghla f'firien fl-età ta' 21 jum meta mqabbel ma' firien adulti.

Sar studju mekkanistiku sabiex jinvestiga r-relazzjoni bejn l-età, l-esponiment ta' aliskiren u l-maturazzjoni tal-espressjoni ta' MDR1 u OATP2 fil-firien. Ir-risultati wrew li l-bidliet fl-iżvilupp tal-esponiment ta' aliskiren ikkorrelaw mal-ontogenija tal-maturazzjoni tat-trasportaturi fil-jejunum (il-parti ta' bejn id-duwodenu u l-ilju), fil-fwied, fil-kliewi u fil-mohħ.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren giet evalwata f'firien fl-età ta' bejn 8 u 28 jum wara l-injezzjoni fil-vini ta' aliskiren f'doża ta' 3 mg/kg. It-tnehhija ta' aliskiren żdiedet b'mod li huwa dipendenti fuq l-età. It-tnehhija f'firien fl-età ta' 8 ijiem jew 14-il jum kienet simili, iżda f'dawn l-etajiet, it-tnehhija kienet biss madwar 23% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 21 jum u 16% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 28 jum.

Dawn l-istudji jindikaw li l-esponiment eċċessiv għal aliskiren (>400 darba oghla f'firien fl-età ta' 8 ijiem meta mqabbel ma' firien adulti) u t-tossiċità akuta għolja f'firien mhux adulti jiġu kkawżati minn MDR1 immatura, li tissuġġerixxi li f'pazjenti pedjatriċi b'MDR1 immatura, hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Amlodipine

Dejta dwar sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, zieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'doži madwar 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b'doži sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilate għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatids maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'konċentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden iżda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Rasilamlo

Studji ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina wrew li t-taħlita ta' aliskiren u amlodipine kienet ittollerata tajjeb fil-firien. Is-sejbiet minn studji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgha fil-firien wara għoti mill-halq kienu konsistenti ma' dawk ta' aliskiren u amlodipine meta ż-żewġ sustanzi attivi ngħataw waħedhom. Ma kien hemm l-ebda tossiċitajiet godda jew zieda fil-qawwa tat-tossiċitajiet li kienu assoċjati mal-komponent il-wiehed jew l-ieħor.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline

Crospovidone

Povidone

Magnesium stearate

Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

Talc

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji PVC/PCTFE - Alu:

18-il xahar

Folji PA/Alu/PVC - Alu:

18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola (20 pakkett b'14)

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola (2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:

Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 tablets

Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49) u 280 pillola (20 pakkett b'14)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew tal-qawwiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/015-028

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t'April 2011
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bhala besylate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra skura, konvessa, forma ta' bajda b'genb tasturat, b'"T11" imnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasilamlo huwa indikat għall-kura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb b'aliskiren jew amlodipine meta dawn ikunu wżati waħedhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Rasilamlo hija pillola waħda darba kuljum.

L-effett ta' kontra l-pressjoni jidher fi żmien ġimgha u l-effett ikun qrib il-massimu f'madwar 4 ġimghat. Jekk il-pressjoni tibqa' mhix ikkontrollata wara bejn 4 u 6 ġimghat ta' terapija, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine biex jinkiseb l-aħjar rispons. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Rasilamlo jista' jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-pressjoni bl-eċċezzjoni ta' użu flimkien ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ta' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Pożoloġija f'pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq b'aliskiren jew amlodipine mogħtija waħedhom

Rasilamlo 300 mg/5 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq b'aliskiren 300 mg waħdu jew b'Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Pazjent li jgħarrab reazzjonijiet avversi bi kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti li jillimita d-doża li tista' tingħata jista' jibdel għal Rasilamlo li fih doża baxxa ta' dak il-komponent biex jinkiseb tnaqqis jixxieb fil-pressjoni.

Aġġustament individwali tad-doża b'kull wiehed miż-żewġ komponenti sakemm jinkiseb l-aħjar rispons tista' tkun irrakkomandata qabel ma wiehed jibdel għat-tahlita fissa. Meta jkun xieraq b'mod kliniku u skont il-pożoloġija msemija hawn fuq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn terapija bil-medicina waħedha għat-tahlita fissa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif sa moderat (GFR ta' 89-60 ml/min/1.73 m² u ta' 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).

Indeboliment epatiku

Ma ġewx stabbiliti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' amlodipine għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Il-farmakokinetika ta' amlodipine ma ġietx studjata f'indeboliment qawwi tal-fwied; għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Persuni anzjani (aktar minn 65 sena)

Hemm esperjenza limitata b'Rasilamlo, b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom minn 75 sena 'l fuq. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela partikolari f'dawn il-pazjenti. Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasilamlo fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuża fi tfal fl-età ta' sentejn sa inqas minn 6 snin minhabba thassib ta' sigurtà dovut għal esponiment eċċessiv potenzjali għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.2 u 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftit ilma. Rasilamlo għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. L-użu flimkien mal-meraq tal-frott u/jew ma' xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-ħxejjex) għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew derivattivi oħrajn ta' dihydropyridine.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkomittanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu fl-istess hin ta' Rasilamlo ma' ACEI jew ARB hu kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR ta' <60 ml/min/1.73m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
- Pressjoni għolja severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'l barra tal-ventrikula tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).

- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.
- Tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasilamlo għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħal ma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi kriżi ta' pressjoni għolja ma gietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) ġew irrappurtati f'individwi suxxettibbli, speċjalment jekk tkun qed tintuża kombinazzjoni ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw lil din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Imblokk doppju ta' RAAS billi tikkombina aliskiren ma' ACEI jew ARB għalhekk mhuwiex rakkomandat. Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

Insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal aliskiren f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasilamlo fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melħ (eż. dawġ li jkunu qed jirċievu dozi għolja ta' diuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma agenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melħ għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasilamlo, jew inkella l-kura għandha tinbeda taħt supervizjoni medika stretta. F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkumplikata kkurati b'Rasilamlo fi provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir, l-inċidenza ta' pressjoni baxxa kienet baxxa (0.2%).

Indeboliment renali

Fl-istudji kliniċi, aliskiren ma ġiex investigat f'pazjenti li għandhom il-pressjoni għolja u li jbatu minn indeboliment renali sever (krejatinina fis-serum $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew GFR stmata $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), li kellhom dijaliżi fil-passat, sindrome nefrotika jew pressjoni għolja renovaskulari. Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Bhal prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasilamlo jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippreddisponu għal disfunzjoni tal-kliwi bhal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliwi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħu xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliwi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawu bl-użu konkometanti ta' sustanzi ohra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perġodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jseħħ b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsufu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasilamlo f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isseħħ insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima

Kienet osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħħet wara użu ta' mediċini ohra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-riċettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati anġjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil anġjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wiehed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew anġioedima, Rasilamlo għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfieuqu għalkollox u ma jergghux ifiġġu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi, b'mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wiehed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-ġhajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Il-popolazzjoni pedjatrika

Aliskiren huwa sottostrat ta' *P-glikoproteina* (P-gp) u hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura li tittrasporta l-medicina P-gp. L-età li fiha s-sistema li tittrasporta tkun matura ma tistax tiġi stabbilita (ara sezzjonijiet 5.2 u 5.3). Għalhekk, Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuza fi tfal fl-età ta' bejn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Hija disponibbli dejta limitata dwar is-sigurtà minn studju farmakokinetiku tal-kura ta' aliskiren f'39 tifel u tifla li jbatu minn pressjoni għolja fl-età ta' bejn 6 snin u inqas minn 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasilamlo

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'Rasilamlo. Għalhekk, f'din is-sezzjoni qed tiġi pprovduta informazzjoni dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa għas-sustanzi attivi individwali.

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' amlodipine ma jikkawżax tiddil ta' sinifikat fl-esponiment farmakokinetiku fl-istat fiss (AUC) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti f'voluntiera f'saħħithom.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

- Inibituri potenti ta' P-gp

Studju dwar interazzjoni tal-medicina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'dozi oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-frott u xarbiet li fihom estratti mill-pjanti

L-ghoti tal-meraq tal-frott ma' aliskiren wassal għal tnaqqis fl-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren. L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. L-ghoti flimkien tal-meraq tal-laring jew tat-tuffieħ ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 62% fl-AUC ta' aliskiren jew għal tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz ta' komponenti tal-meraq tal-frott mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-frott m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasilamlo. L-effett ta' xarbiet li fihom estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-hxejjex) fuq l-assorbiment ta' aliskiren ma ġiex investigat. Madanakollu, komponenti li għandhom il-potenzjal li jinibixxu l-assorbiment ta' aliskiren medjat minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-joni jinsabu preżenti bil-qawwa fil-frott, hxejjex, u fi prodotti oħrajn mill-pjanti. Għaldaqstant, xarbiet li fihom estratti mill-pjanti, inkluż tejiet tal-hxejjex, m'għandhomx jittiehdu flimkien ma' Rasilamlo.

Imblokk doppju ta' RAAS b'aliskiren, ARBs jew ACEIs

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' ACEIs, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren (ara sezzjoni 5.2). Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Induttori oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-dozi ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jhallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela.

- Mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs)

Bħal ma jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren kontra l-pressjoni għolja. F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren mogħti flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġar, inkluz il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi riversibbli. Għalhekk it-taħlita ta' aliskiren flimkien ma' NSAID tinhtieġ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti ġol-muskolu jew fil-vina ma ġiex investigat). Wara hafna dozi ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tneħhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu uzati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tarrotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-polipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-polipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-ħalq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2). Id-dejta klinika disponibbli ma tissuggerix effett addittiv ta' tipi differenti ta' ikel u/jew xarbiet, madankollu l-potenzjal li jkun hemm tnaqqis tal-bijodisponibbiltà ta' aliskiren minhabba dan l-effett addittiv ma ġiex studjat u għaldaqstant ma jistax jiġi eskluż. L-għoti flimkien ta' aliskiren ma' meraq tal-frott jew xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti, inkluż tejjiet tal-hxejjex, għandu jiġi evitat.

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.
- Meta aliskiren jingħata ma' metformin (↓28%), amlodipine (↑29%) jew cimetidine (↑19%) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.
- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-izoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinduċix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-izoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jeffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi ohra għal P-gp f' sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deheru l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annimali esperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistghu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polyptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polyptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-frott).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ġhoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied fxi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jbaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'annimali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ġhoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ġhoti fl-istess hin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermja malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermja malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ġhoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasilamlo għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasilamlo m'għandux jintuza f'nisa li qed jippjanaw biex joħorgu tqal.

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bhal kull medicina oħra li taħdem direttament fuq ir-RAAS, aliskiren m'għandux jintuza waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-frien ma urew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaggi 50 darba iktar mid-dożagg massimu rakkomandat għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Rasilamlo m'għandux jintuza waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasilamlo huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasilamlo kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' frien li kienu qed ireddghu.

Minhabba li m'hemmx tagħrif biżżejjed/hemm tagħrif limitat dwar it-tnehhija ta' aliskiren u amlodipine mal-halib tas-sider uman jew tal-annimali, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi. Għalhekk mhuwiex irrakkomandat li nisa li qed ireddghu jużaw Rasilamlo.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Rasilamlo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasilamlo.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-frien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-frien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasilamlo.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, uġigh ta' ras, ghejja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tigi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasilamlo pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasilamlo u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren u amlodipine. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasilamlo f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal Rasilamlo huma pressjoni baxxa u edema periferali. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasilamlo (aliskiren u amlodipine) u nkluzi fil-lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi jistghu jsehhu b'Rasilamlo.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100); rari (≥1/10,000 sa <1/1,000); rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'Rasilamlo jew b'monoterapija ta' wiehed jew iż-żewġ komponenti huma nkluzi fit-tabella taht. Għal reazzjonijiet avversi osservati b'aktar minn komponent wiehed tal-kombinazzjoni ta' doża fissa, fit-tabella hawn taht hemm imniżżla l-ogħla frekwenza.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari ħafna	Lewkopenija ^{am} , tromboċitopenija ^{am}
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a , reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^a
Rari ħafna	Reazzjonijiet allergiċi ^{am}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari ħafna	Iperglicemija ^{am}
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqa ^{am} , bidliet fil-burdata (inkluz ansjetà) ^{am} , dipressjoni ^{am}
Rari	Konfużjoni ^{am}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nġhas ^{am} , uġiġh ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura) ^{am}
Mhux komuni	Rogħda ^{am} , disgewżja ^{am} , sinkope ^{am} , ipoestesija ^{am} , parestesija ^{am}
Rari ħafna	Iper-tonja ^{am} , newropatija periferali ^{am}
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluz diplopja) ^{am}
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn ^{am}
Mhux magħruf	Vertigo ^a
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament ^{a,am} , palpitazzjonijiet ^{a,am} , edima periferali ^{c,a,am*}
Rari ħafna	Infart mijokardijaku ^{am} , aritmija (inkluz bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju) ^{am}

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar ^{am} , pressjoni baxxa ^{c,a,am}
Rari hafna	Vaskulite ^{am}
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtugh ta' nifs ^{a, am} , rinite ^{am} , sogħla ^{a,am}
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea ^a , uġiġħ addominali ^{am} , nawsjja ^{a,am}
Mhux komuni	Rimettar ^{a,am} , dispepsja ^{am} , tibdil fid-drawwiet tal-ippurġar (inkluż dijarea u stitikezza) ^{am} , ħalq xott ^{am}
Rari hafna	Pankreatite ^{am} , gastrite ^{am} , iperplasja tal-ħniek ^{am}
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite ^{a,am} , suffejra ^{a,am} , żieda tal-enzimi tal-fwied (hafna minnhom konsistenti ma' kolestażi) ^{am}
Mhux magħruf	Disturb fil-fwied ^{a,**} , insuffiċjenza tal-fwied ^{a,***}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fil-ġilda (SCARs - <i>severe cutaneous adverse reactions</i>) li jinkludu s-sindrome ta' Stevens Johnson ^a , nekroliżi epidermali tossika (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>) ^a , reazzjonijiet fil-mukuża tal-ħalq ^a , raxx ^{a,am} , ħakk ^{a,am} , urtikarja ^{a,am} , alopeċja ^{am} , purpura ^{am} , bidla fil-kulur tal-ġilda ^{am} , iperidrozi ^{am} , eksantema ^{am}
Rari	Anġjoedima ^a , eritema ^a
Rari hafna	Eritema multiforme ^{am} , dermatite esfoljattiva ^{am} , is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{am} , edima Quinke ^{am} , fotosensittività ^{am}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja ^{a,am} , nefha fl-għekiesi ^{am}
Mhux komuni	Mijalġja ^{am} , bughawwig fil-muskoli ^{am} , uġiġħ fid-dahar ^{am}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi ^a , indeboliment tal-kliwi ^a , disturb fl-għamil tal-awrina ^{am} , għamil tal-awrina bil-lejl ^{am} , żieda fil-frekwenza tal-għemil tal-awrina ^{am}
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza ^{am} , ġinekomastja ^{am}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Gheja ^{am}
Mhux komuni	Uġiġħ fis-sider ^{am} , astenja ^{am} , uġiġħ ^{am} , telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard ^{am}

Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja ^a
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied ^a , żieda fil-piz ^{am} , tnaqqis fil-piz ^{am}
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina ^a , tnaqqis fl-ematokrit ^a , żieda fil-kreatinina tad-demm ^a
Mhux magħruf	Iponatremja ^a

^c Reazzjoni avversa osservata b'Rasilamlo;

^a Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' aliskiren;

^{am} Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' amlodipine;

* Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b' terapija ta' aliskiren f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b' mod frekwenti għal Rasilamlo fi provi kliniċi kienet edima periferali, li seħħet bi frekwenza anqas minn jew daqs dik ta' doži ta' amlodipine li jaqblu magħha, iżda oghla minn dik b' aliskiren;

** Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b' sintomi kliniċi u b' evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-fwied aktar qawwija;

*** Inkluz każ wieħed ta' "insuffiċjenza fulminanti tal-fwied" irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati qabel b' wieħed mill-komponenti individwali jistgħu jseħħu b'Rasilamlo anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluz reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedema seħħew waqt il-kura b' aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva seħħew b' mod rari waqt il-kura b' aliskiren b' rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-grizmejn u/jew tal-ilsien) kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima li f' xi każijiet kienet assoċjata ma' għoti ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluz imblokkaturi ta' RAAS (ACEIs jew ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artalġja giet irrappurtata f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F' xi każijiet dan seħħ bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f' pazjenti li kienu f' riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ghoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliċeridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew uric acid.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali oħra li jahdmu fuq is-sistema tar-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum gew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti oħra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi oħra.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-ammont limitat ta' dejta ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bħal ma huwa l-każ għal imblokkaturi oħrajn ta' RAAS, ugiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva b'Rasilamlo. L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasilamlo tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren u amlodipine li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuggerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u nkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrapportata b'amlodipine.

Kura

Jekk jidheru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasilamlo, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estrematajiet u attenzjoni għal volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-ghemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgib it-ton vaskulari u l-pressjoni tad-demmm kif kienu, diment li ma hemm ebda kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn għol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiehdet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minħabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijализi tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalizi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalizi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalizi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin, Kodiċi ATC: C09XA53

Rasilamlo huwa tahlita ta' żewġ komposti kontra l-pressjoni għolja b'mekkaniżmi li jikkumplementaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pressjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri indiretti ta' renin u amlodipine jagħmel parti mill-klassi ta' antagonisti tal-calcium.

Rasilamlo

L-użu ta' kura mħallta b'aliskiren u amlodipine tiġi mill-azzjonijiet ta' dawn iż-żewġ prodotti mediċinali fuq żewġ sistemi differenti iżda li jikkumplementaw lil xulxin li jirregolaw il-pressjoni tad-demmm. L-imblokkaturi tal-kanali tal-calcium jaħdmu biex iwaqqfu l-influss tal-calcium għal goċċelluli tal-muskolu vaskulari lixx fis-superfiċje ta' barra tal-arterja u tal-vina, b'hekk iwaqqfu il-kontrazzjoni tal-muskolu lixx u t-tgħafis tal-arterji u tal-vini. Inibituri ta' renin irażżnu l-attività enzimatika ta' renin, u b'hekk jimblokkaw il-formazzjoni ta' Angiotensin II, il-molekula prinċipali li tintrabat mal-proteini u taffettwa l-effett tagħhom fis-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Angiotensin II jikkawża t-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-assorbiment mill-għdid tas-sodium u l-ilma. B'hekk amlodipine jinibixxi b'mod dirett it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u jnaqqas ir-reżistenza vaskulari, filwaqt li aliskiren, billi jikkontrolla l-produzzjoni ta' Ang II, jista' wkoll jinibixxi t-tgħafis tal-arterji u tal-vini iżda barra minn hekk jibdel il-bilanċ tal-ilma u tas-sodium biex iqarrbu lejn il-livelli meħtieġa għall-kundizzjonijiet ta' pressjoni normali. L-azzjoni ta' aliskiren u amlodipine f'daqqa fuq dawn iż-żewġ fatturi ċentrali li jirregolaw il-pressjoni (it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-effetti ta' pressjoni għolja medjati mill-RAAS) iwasslu għal effetti aktar effettivi kontra l-pressjoni minn dawk li jidhru bl-għoti tal-mediċini waħedhom.

Rasilamlo ġie studjat f'għadd ta' provi kkontrollati b'mod attiv u bi placebo u provi fuq perijodu twil ta' żmien li kienu jinkludu 5,570 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata (pressjoni dijastolika bejn 90 mmHg u 109 mmHg).

F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollati mill-monoterapija tal-komponenti, l-għoti ta' Rasilamlo darba kuljum ipprova tnaqqis kliniku sinifikanti dipendenti mid-doża kemm fil-pressjoni sistolika kif ukoll f'dik dijastolika.

Meta mogħti lil pazjenti li pressjoni tad-demmm tagħhom ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn jew aliskiren jew amlodipine, Rasilamlo jirrizulta fi tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm ikbar wara ġimgha ta' kura milli l-monoterapija komponenti u effett qrib il-masismu jinkiseb wara erba' ġimghat ta' kura.

Fi studju ta' 820 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 18.0/13.1 mmHg fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien sinifikament oghla b'mod statistiku minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. It-taħlita b'doża ta' 300 mg/5 mg uriet ukoll tnaqqis statistikament sinifikament oghla fil-pressjoni minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 584 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 7.9/4.8 mmHg u 11.7/7.7 mmHg għall-qawwiet 300/5 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' aliskiren 300 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fil-pressjoni tad-demmm sistolika (SBP) ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju fi 847 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'amlodipine 10 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg u 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 11.0/9.0 mmHg u 14.4/11.0 mmHg rispettivament fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien statistikament oghla b'mod statistiku minn meta amlodipine 10 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 549 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine pproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 4.0/2.2 mmHg u 7.6/4.7 mmHg għall-qawwiet 150/10 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju ta' 545 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal 5 mg amlodipine, it-taħlita ta' aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg wasslet għal tnaqqis ikbar fil-pressjoni minn daww il-pazjenti li jibqgħu fuq amlodipine 5 mg.

Fi studju fattorjali, ta' gruppi paralleli, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat u ta' tul ta' 8 gimgħat f'1688 pazjent randomizzat b'ipertensjoni baxxa jew moderata, il-kura b'Rasiamlo f'doži minn 150 mg/5 mg sa 300 mg/10 mg ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) klinikament sinifikanti li jiddependi mid-doża li jvarja bejn 20.6/14.0 mmHg u 23.9/16.5 mmHg, rispettivament, kif imqabbel ma' 15.4/10.2 mmHg għal aliskiren 300 mg, 21.0/13.8 mmHg għal amlodipine 10 mg u 6.8/5.4 mmHg bi placebo f'popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni tad-demmm tal-linja bażi medja ta' 157.3/99.7 mmHg. Dawn kienu sinifikanti statistikament meta mqabbla ma' placebo u aliskiren għad-doži kollha. It-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm bit-taħlita nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa tad-doża. F'subsett ta' 1,069 pazjent, Rasiamlo ipproduċa tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) li tvarja bejn 20.6/13.6 mmHg u 24.2/17.3 mmHg (is-subsett tal-pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Is-sigurtà ta' Rasiamlo għiet evalwata fi studji twal sa sena.

L-effetti ta' Rasiamlo fuq mortalità minn kull kawża u kardjovaskulari u fuq morbidità kardjovaskulari u ħsara tal-organi fil-mira mhumieq magħrufa bħalissa.

Rasiamlo ngħata lil aktar minn 2,800 pazjent fi provi kliniċi li tlestew, li jinkludu 372 pazjent li hađu għal sena jew aktar. Kura b'Rasiamlo b'doži sa 300 mg/10 mg kellhom inċidenza totali ta' esperjenzi avversi jixbhu lil daww tal-komponenti waħedhom. L-inċidenza tal-każijiet avversi ma wriet l-ebda assoċjazzjoni mas-sess, l-età, l-indiċi tal-piż tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi godda li sehhew speċifikament b'Rasiamlo barra daww magħrufa li huma assoċjati mat-terapiji mogħtija waħedhom. Fi studju double-blind, randomised ikkontrollat bi placebo f'1,688 pazjent bi pressjoni haġifa jew moderata, it-twaqqif tal-kura minħabba każ kliniku avvers sehh f'1.7% tal-pazjenti kkurati b'Rasiamlo versus 1.5% tal-pazjenti li ngħataw placebo.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu r-RAAS (ACEI u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni fil-ghodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-oghla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaxxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaxxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaxxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali li jbaxxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' diuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il gimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorthiazide u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu tollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorthiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Ingħataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 gimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il gimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 gimgħa. Matul medda ta' 12-il gimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dożi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-soghla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 gimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dożi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u diastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dożi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni (<1%) waqt terapija kombinata bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett rebound għall-pressjoni tad-demmi jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' ġie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madankollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oġhla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew GFR <60 ml/min/1.73 m²) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta ġie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Ir-riżultati finali tal-istudji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.097 favur placebo (95.4% *Confidence Interval*: 0.987, 1.218, 2-sided $p=0.0787$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (38.2% kontra 30.3%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.5% kontra 12.4%), iperkalemija (39.1% kontra 29.0%), episodji b'rabta ta' pressjoni baxxa (19.9% kontra 16.3%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.7%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Aliskiren 150 mg (miżjud għal 300 mg jekk ittollerat) mogħti mat-terapija konvenzjonali kien evalwat waqt prova randomizzata *double-blind* ikkontrollata bil-placebo f'1,639 pazjent bil-frazzjoni tal-ejezzjoni mnaqqsqa u li kellihom jiddaħhlu l-isptar minhabba episodju ta' insuffiċjenza akuta tal-qalb (NYHA Klassi III-IV) li kienu stabbli emodinamikament fil-linja bażi. L-*endpoint* primarju kien li l-pazjent inżamm mill-ġdid l-isptar minhabba mewt kardjovaskulari jew insuffiċjenza tal-qalb fi żmien 6 xhur; l-*endpoints* sekondarji kienu evalwati fi żmien 12-il xahar.

L-istudju ma wera l-ebda benefiċċju meta mogħti mat-terapija standard għal insuffiċjenza akuta tal-qalb u wera żieda fir-riskju ta' episodji kardjovaskulari f'pazjenti bid-dijabete mellitus. Ir-riżultati tal-istudju wrew effetti ċkejken ta' aliskiren bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92% (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.76-1.12; $p=0.41$, aliskiren vs. placebo). Kienu rrapportati differenzi fl-effetti tat-trattament mogħti b'aliskiren b'rabta mal-livell totali ta' mortalità tul 12-il xahar u dan skont il-qagħda tad-dijabete mellitus. Fis-sottogrupp ta' pazjenti bid-dijabete mellitus il-proporzjon ta' periklu kien ta' 1.64 favur il-placebo (95% Intervall ta' Kunfidenza: 1.15-2.33), filwaqt li r-rata ta' periklu fis-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr id-dijabete kien ta' 0.69 favur aliskiren (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.50-0.94); il-valur- p għall-interazzjoni = 0.0003. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' iperkalemija (20.9% kontra 17.5%), fl-indeboliment tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi (16.6% kontra 12.1%) u fil-pressjoni baxxa (17.1% kontra 12.6%) fost il-grupp mogħti aliskiren imqabbel mal-placebo u kienet akbar fost il-pazjenti bid-dijabete.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari b'halissa mhumieq maghrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb.

Elettrofizioloġija tal-qalb

Ma ġiex irrappurtat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f' Rasilamlo jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' calcium fil-muskoli tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassant fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-dem. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħhil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' calcium barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għall-tnaqqis fil-pressjonijiet tad-dem kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-dem ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq tul ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f'kemm pazjenti zghazagh kif ukoll daww anjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'mediċini oħra li jimblukkaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine wrew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardjaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effetti inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblokkaturi beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sino-atrijali jew tal-passaġġ atriyoventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblokkaturi beta lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vasospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jzidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u double blind ta' morbidità u mortalità msejjjah Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar godda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukatur tal-kanali tal-calcium) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretici thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikulu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Rasilmlo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam inaqqsu is- C_{max} b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaħam inaqqsu s- C_{max} b'76% u l-AUC_{0-tau} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fiss huma madwar darbtejn oghla minn daww li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Trasportaturi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u t-tnehhija mill-marrara ta' aliskiren.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità tista' tkun tidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-linearità ma għewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja, fl-età ta' bejn 6 snin sa 17-il sena, li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala bçejjec żgħar (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhu lil daww fl-adulti. Ir-riżultati ta' dan l-istudju ma ssuġġerewx li l-età, il-piż tal-ġisem jew is-sess għandhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riżultati minn studju tat-tessut tal-bniedem MDR1 *in vitro* ssuġġerew mudell ta' maturazzjoni tat-trasportaturi MDR1 (P-gp) dipendenti fuq l-età u t-tessuti. Ġiet osservata varjabbiltà inter-individwali għolja ta' livelli ta' espressjoni tal-mRNA (sa 600 darba). L-espressjoni epatika MDR1 mRNA kienet statistikament ferm aktar baxxa f'kampjuni li ttiehdu minn feti, trabi tat-twelid u tfal żgħar sal-età ta' 23 xahar.

L-età li fiha s-sistema li tittrasporta ssir matura ma tistax tiġi stabbilita. Hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura ta' MDR1 (P-gp) (ara "Trasportaturi" aktar 'il fuq u sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.3).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-ħalq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilħqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-biodisponibilità assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-biodisponibilità ta' amlodipine mhijiex effettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilħqu stat fiss wara l-għotja kontinwa ta' 7-8-ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Wara għoti ta' Rasilamlo mill-ħalq, il-hin tal-ogħla konċentrazzjoni medjana fil-plażma kien f'medda ta' 3 sigħat għal aliskiren u 8 sigħat għal amlodipine. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Rasilamlo waqt is-sawm jixbhu lil daww ta' aliskiren u amlodipine meta dawn jingħataw bħala terapiji waħedhom. Għal Rasillamlo, ma sarx studju tal-bioekwivalenza taħt kundizzjonijiet ta' ikel hafif.

Ir-riżultati minn studju dwar l-effett tal-ikel bl-użu ta' ikla standard b'kontenut għoli ta' xaham mal-pillola b'tahlita fissa ta' 300 mg/10 mg urew li l-ikel naqqas ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' aliskiren mill-pillola tat-tahlita fissa b'effett li fil-kobor jixbah dak ta' aliskiren meta jinghata wahdu. B'mod konsistenti mal-formulazzjoni tal-medicina wahedha, l-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine fil-pillola b'tahlita fissa.

Karatteristiċi f'pazjenti

Aliskiren

Aliskiren huwa kura effettiva kontra l-pressjoni għolja li tinghata darba kuljum f'pazjenti adulti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-gisem u l-etnicità.

L-AUC huwa 50% oghla fl-anzjani (>65 sena) milli f'individwi żgħażaġh. Is-sess, piz u etnicità m'għandhomx influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza renali. AUC u C_{max} relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża wahda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madankollu, ma kinux jikkorrelataw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <30 ml/min/1.73 m²).

Il-farmakokinetiċi ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża wahda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiċi ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiċi ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madanakollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied ħafif għal sever. Għalhekk, mhux meħtieġ li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal sever.

Amlodipine

Il-hin biex jintlahqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija ta' amlodipine għandha t-tendenza li tonqos hekk kif jiżdiedu l-AUC u l-half life tal-eliminazzjoni. Żidiet fl-AUC u fil-half-life ta' eliminazzjoni f'pazjenti b'mard tal-qalb kongestiv kienu kif mistennija għall-grupp ta' età tal-pazjenti f'dan l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tneħħija tipika wara għoti mill-halq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/sieġha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/sieġha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex effettwata b' mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f' pazjenti b' indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b' insufficjenza tal-fwied ghandhom tnehhija ta' amlodipine mnaqqsa li tirrizulta f' zieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk ghandu jkun hemm kawtela f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren

Il-potenzjal karċinogenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq grieden transgeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinogenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien registrat fi firien b' doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Ghalkemm huwa maghruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b' doża ta' 300 mg waqt studju f' voluntiera b' sahhithom kienu meqjusa xierqa b' 9-11-il darba ibbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinogeniċità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutaġeniku fl-istudji dwar il-mutaġenicità *in vitro* u *in vivo*. L-essejs kienu jinkludu essejs *in vitro* f' ċelluli batteriċi u mammiferi u f' evalwazzjonijiet *in vivo* fi firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b' aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġenicità b' doži sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux effettwati fil-firien b' doži sa 250 mg/kg/jum. Id-doži fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-ghola doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn doži ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Studji fuq Annimali Mhux Adulti

Sar studju ta' tossiċità b' doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 8 ijiem post-partum għal 4 ġimghat b' aliskiren f' doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġew osservati mortalità akuta għolja (fi flit sigħat) u morbidità severa b' doża ta' 100 u 300 mg/kg/jum (għal 2.3 u 6.8 darbiet aktar mid-doża umana massima rrakkomandata (MRHD) fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b' piż ta' 60 kg) minghajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt u minghajr ma tfaċċaw sinjali jew sintomi prodromali. Bla mistenni, il-proporzjon ta' doża letali ta' 100 mg/kg/jum u l-livell bla effett ħazin osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum irrizulta f' wiehed baxx.

Sar ukoll studju iehor ta' tossiċità b' doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 14-il jum post-partum għal 8 ġimghat b' aliskiren f' doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Giet osservata mortalità mdewma meta ngħatat doża ta' 300 mg/kg/jum (għal 8.5 darbiet aktar mill-MRHD fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b' piż ta' 60 kg) minghajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt.

Fir-rigward tal-firien mhux adulti li baqghu hajjin, ma gie osservat ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva jew l-imġiba tagħhom.

L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma (AUC) f' firien fl-età ta' 8 ijiem kien kważi 4 darbiet oghla minn dak f' firien fl-età ta' 14-il jum li ngħataw doża ta' 100 mg/kg/jum. L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma f' firien fl-età ta' 14-il jum kien bejn 85 u 387 oghla minn dak f' firien adulti fl-età ta' 64 jum.

Sar studju b' doża wahda fuq firien mhux adulti fl-età ta' 14, 21, 24, 28, 31 jew 36 jum post-partum. Ma giet osservata ebda mortalità jew tossiċità sinjifikanti. L-esponiment fil-plażma kien madwar 100 oghla f'firien fl-età ta' 14-il jum u 3 darbiet oghla f'firien fl-età ta' 21 jum meta mqabbel ma' firien adulti.

Sar studju mekkanistiku sabiex jinvestiga r-relazzjoni bejn l-età, l-esponiment ta' aliskiren u l-maturazzjoni tal-espressjoni ta' MDR1 u OATP2 fil-firien. Ir-risultati wrew li l-bidliet fl-iżvilupp tal-esponiment ta' aliskiren ikkorrelaw mal-ontogenija tal-maturazzjoni tat-trasportaturi fil-jejunum (il-parti ta' bejn id-duwodenu u l-ilju), fil-fwied, fil-kliewi u fil-mohh.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren giet evalwata f'firien fl-età ta' bejn 8 u 28 jum wara l-injezzjoni fil-vini ta' aliskiren f' doża ta' 3 mg/kg. It-tnehhija ta' aliskiren żdiedet b' mod li huwa dipendenti fuq l-età. It-tnehhija f'firien fl-età ta' 8 ijiem jew 14-il jum kienet simili, izda f' dawn l-etajiet, it-tnehhija kienet biss madwar 23% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 21 jum u 16% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 28 jum.

Dawn l-istudji jindikaw li l-esponiment eċċessiv għal aliskiren (>400 darba oghla f'firien fl-età ta' 8 ijiem meta mqabbel ma' firien adulti) u t-tossiċità akuta għolja f'firien mhux adulti jiġu kkawżati minn MDR1 immatura, li tissuġġerixxi li f'pazjenti pedjatriċi b' MDR1 immatura, hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Amlodipine

Dejta dwar sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b' mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b' doži madwar 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b' amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b' doži sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju iehor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b' amlodipine besilate għal 30 jum b' doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b' amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'konċentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden izda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Rasilamlo

Studji ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina wrew li t-taħlita ta' aliskiren u amlodipine kienet ittolerata tajjeb fil-firien. Is-sejbiet minn studji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgha fil-firien wara għoti mill-halq kienu konsistenti ma' daww ta' aliskiren u amlodipine meta ż-żewġ sustanzi attivi ngħataw waħedhom. Ma kien hemm l-ebda tossiċitajiet godda jew żieda fil-qawwa tat-tossiċitajiet li kienu assoċjati mal-komponent il-wieħed jew l-iehor.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Macrogol
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji PVC/PCTFE - Alu:
18-il xahar

Folji PA/Alu/PVC - Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56, 98 pillola

Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola (20 pakkett b'14)

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:

Pakkett wiehed li fih 30, 90 pillola

Pakkett b'dożi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola

Pakketti b'ħafna ta' dożi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:

Pakkett wiehed li fih 14, 28, 56 tablets

Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49) u 280 pillola (20 pakkett b'14)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew tal-qawwiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/029-042

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t'April 2011
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bhala besylate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola safra fil-kannella, konvessa, forma ta' bajda b' ġenb tasturat, b' "T12" imnaqqxa fuq naħa waħda u "NVR" fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rasilamlo huwa indikat għall-kura ta' pressjoni għolja essenzjali f'pazjenti adulti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb b'aliskiren jew amlodipine meta dawn ikunu wżati waħedhom.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata ta' Rasilamlo hija pillola waħda darba kuljum.

L-effett ta' kontra l-pressjoni jidher fi żmien ġimgha u l-effett ikun qrib il-massimu f'madwar 4 ġimghat. Jekk il-pressjoni tibqa' mhix ikkontrollata wara bejn 4 u 6 ġimghat ta' terapija, id-doża tista' tiżdied sa massimu ta' 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine biex jinkiseb l-aħjar rispons. Id-doża għandha tkun individwalizzata u aġġustata skont ir-rispons kliniku tal-pazjent.

Rasilamlo jista' jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra l-pressjoni bl-eċċezzjoni ta' użu flimkien ma' impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACEI) jew ta' imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB) f'pazjenti b'dijabete mellitus jew b'indeboliment renali (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <60 ml/min/1.73 m²) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Pożoloġija f'pazjenti li mhumx ikkontrollati b'mod xieraq b'aliskiren jew amlodipine mogħtija waħedhom

Rasilamlo 300 mg/10 mg jista' jingħata lil pazjenti li l-pressjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata b'mod xieraq b'aliskiren 300 mg jew amlodipine 10 mg waħdu jew Rasilamlo 150 mg/10 mg jew Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Pazjent li jgħarrab reazzjonijiet avversi bi kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti li jillimita d-doża li tista' tingħata jista' jibdel għal Rasilamlo li fih doża baxxa ta' dak il-komponent biex jinkiseb tnaqqis jixxieb fil-pressjoni.

Aġġustament individwali tad-doża b'kull wiehed miż-żewġ komponenti sakemm jinkiseb l-aħjar rispons tista' tkun irrakkomandata qabel ma wiehed jibdel għat-tahlita fissa. Meta jkun xieraq b'mod kliniku u skont il-pożoloġija msemija hawn fuq, jista' jiġi kkunsidrat tibdil dirett minn terapija bil-medicina waħedha għat-tahlita fissa.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment renali

M'hemmx bżonn li jkun hemm aġġustamenti tad-doża tal-bidu għall-pazjenti li jkollhom indeboliment renali hafif sa moderat (GFR ta' 89-60 ml/min/1.73 m² u ta' 59-30 ml/min/1.73 m², rispettivament, ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR <30 ml/min/1.73 m²).

Indeboliment epatiku

Ma ġewx stabbiliti rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ ta' amlodipine għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. Il-farmakokinetika ta' amlodipine ma ġietx studjata f'indeboliment qawwi tal-fwied; għalhekk, għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lill-pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Persuni anzjani (aktar minn 65 sena)

Hemm esperjenza limitata b'Rasilamlo, b'mod partikolari f'pazjenti li għandhom minn 75 sena 'l fuq. Għalhekk, għandu jkun hemm kawtela partikolari f'dawn il-pazjenti. Id-doża inizjali ta' aliskiren irrakkomandata għal pazjenti anzjani hi ta' 150 mg. Ma dehritx zieda klinikament sinifikanti fit-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmi meta d-doża żdiedet għal 300 mg fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rasilamlo fit-tfal taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuża fi tfal fl-età ta' sentejn sa inqas minn 6 snin minhabba thassib ta' sigurtà dovut għal esponiment eċċessiv potenzjali għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4, 5.2 u 5.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ ma' ftit ilma. Rasilamlo għandu jittiehed ma' ikla hafifa darba kuljum, l-aħjar fl-istess hin tal-ġurnata kuljum. L-użu flimkien mal-meraq tal-frott u/jew ma' xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-ħxejjex) għandhom ikunu evitati (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1, jew derivattivi oħrajn ta' dihydropyridine.
- Storja ta' angjoedima b'aliskiren.
- Angjoedima ereditarja jew idjopatika.
- It-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.6).
- L-użu konkormittanti ta' aliskiren ma' ciclosporin u itraconazole, żewġ inibituri ta' P-glycoprotein (P-gp) qawwija hafna, u inibituri ta' P-gp qawwija oħrajn (eż. quinidine), huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).
- L-użu fl-istess hin ta' Rasilamlo ma' ACEI jew ARB hu kontraindikata f'pazjenti b'dijabete mellitus jew indeboliment tal-kliwi (GFR ta' <60 ml/min/1.73m²) (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).
- Pressjoni għolja severa.
- Xokk (inkluż xokk kardjoġeniku).
- Ostruzzjoni tal-passaġġ 'l barra tal-ventrikula tax-xellug (eż. stenozi aortika ta' grad għoli).

- Insuffiċjenza tal-qalb emodinamikament mhux stabbli wara infart mijokardijaku akut.
- Tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.3).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Fil-każ ta' dijarea severa u persistenti, it-terapija b'Rasilamlo għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.8).

Bħal ma jiġri b'kull prodott mediċinali ieħor li jbaxxi l-pressjoni, tnaqqis eċċessiv tal-pressjoni f'pazjenti b'kardjopatija iskemika jew mard kardjovaskulari iskemiku jista' jwassal għal infart mijokardijaku jew puplesija.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' amlodipine fi kriżi ta' pressjoni għolja ma gietx stabbilita.

Imblokk doppju tas-sistema renin-angiotensin-aldosterone (RAAS)

Pressjoni baxxa, sinkope, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliewi) ġew irrappurtati f'individwi suxxettibbli, speċjalment jekk tkun qed tintuża kombinazzjoni ta' prodotti mediċinali li jaffettwaw lil din is-sistema (ara sezzjoni 5.1). Imblokk doppju ta' RAAS billi tikkombina aliskiren ma' ACEI jew ARB għalhekk mhuwiex rakkomandat. Jekk terapija b'imblokk doppju tkun ikkunsidrata li hi assolutament meħtieġa, din għandha ssir biss taħt is-supervizjoni ta' speċjalista u tkun sugġetta għal monitoraġġ frekwenti mill-qrib tal-funzjoni tal-kliewi, elettroliti u pressjoni tad-demem.

Insuffiċjenza tal-qalb

Imblukkaturi tal-kanal tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw bil-kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, minhabba li jistgħu jżidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari futuri u l-mortalità.

Ebda dejta dwar il-mortalità u l-morbidità kardjovaskulari ma hija disponibbli għal aliskiren f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb (ara sezzjoni 5.1).

Aliskiren għandu jintuża b'għaġal f'pazjenti kkurati minhabba insuffiċjenza tal-qalb mogħtija furosemide jew torasemide (ara sezzjoni 4.5).

Riskju ta' sintomi ta' pressjoni baxxa

Jista' jkun hemm sintomi ta' pressjoni baxxa wara li tibda l-kura b'Rasilamlo fil-każijiet li ġejjin:

- Pazjenti b'nuqqas serju fil-volum jew pazjenti b'nuqqas ta' melħ (eż. dawġ li jkunu qed jirċievu dozi għolja ta' diuretiċi) jew
- L-użu flimkien ta' aliskiren ma agenti oħrajn attivi fuq ir-RAAS.

Il-volum ta' nuqqas ta' melħ għandu jiġi korrett qabel ma jingħata Rasilamlo, jew inkella l-kura għandha tinbeda taħt supervizjoni medika stretta. F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkumplikata kkurati b'Rasilamlo fi provi kliniċi fuq perjodu ta' żmien qasir, l-inċidenza ta' pressjoni baxxa kienet baxxa (0.2%).

Indeboliment renali

Fl-istudji kliniċi, aliskiren ma ġiex investigat f'pazjenti li għandhom il-pressjoni għolja u li jbatu minn indeboliment renali sever (krejatinina fis-serum $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ jew 1.70 mg/dl fin-nisa u $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ jew 2.00 mg/dl fl-irġiel u/jew GFR stmata $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), li kellhom dijaliżi fil-passat, sindrome nefrotika jew pressjoni għolja renovaskulari. Rasilamlo mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (GFR $<30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$).

Bhal prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, għandu jkun hemm attenzjoni meta Rasilamlo jingħata fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jippredisponu għal disfunzjoni tal-kliwi bhal ipovolimja (eż. minhabba telf ta' demm, dijarea qawwija jew li ddum, rimettar li jdum, eċċ.), mard tal-qalb, mard tal-fwied, dijabete mellitus jew mard tal-kliwi. Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, li terġa' lura meta titwaqqaf il-kura, kienet irrappurtata f'pazjenti li kienu f'riskju u kienu qed jirċievu aliskiren fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F'każ li jseħħ xi sinjali ta' insuffiċjenza tal-kliwi, aliskiren għandu jitwaqqaf mill-ewwel.

Żidiet tal-potassium fis-serum ġew osservati b'aliskiren wara l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq u dawn jistgħu jhrawx bl-użu konkometanti ta' sustanzi ohra li jaġixxu fuq RAAS jew ta' mediċini antinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs). B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perġodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Indeboliment epatiku

F'pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-fwied, il-half life ta' amlodipine hija mtawwla u l-valuri ta' AUC huma ogħla; rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ma ġewx stabbiliti. Għandu jkun hemm kawtela meta Rasilamlo jingħata lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Stenożi tal-valv tal-aorta u mitrali, kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva

Bhal ma jseħħ b'vazodilataturi oħrajn, hija indikata kawtela speċjali f'pazjenti li jsufu minn stenożi tal-aorta jew mitrali, jew kardjomijopatija ipertrofika ostruttiva.

Stenożi tal-arterja renali

M'hemmx tagħrif kliniku kkontrollat dwar l-użu ta' Rasilamlo f'pazjenti bi stenożi tal-arterja renali unilaterali jew bilaterali, jew fi stenożi f'kilwa waħda. Madankollu, kif jiġri bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, hemm zieda fir-riskju ta' insuffiċjenza tal-kliwi, inkluż insuffiċjenza akuta tal-kliwi, meta l-pazjenti bi stenożi tal-arterja renali jiġu kkurati b'aliskiren. Għalhekk għandu jkun hemm attenzjoni f'dawn il-pazjenti. Jekk isseħħ insuffiċjenza tal-kliwi, il-kura għandha titwaqqaf.

Reazzjonijiet anafilattiċi u anġjoedima

Kienet osservati reazzjonijiet anafilattiċi matul it-trattament b'aliskiren u dan wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.8). Bhal bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin-aldosterone, anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima (nefha fil-wieċ, fix-xofftejn, fil-gerżuma u/jew fl-ilsien) kienu rappurtati f'pazjenti kkurati b'aliskiren.

Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' anġjoedima jew sintomi li jissuggerixxu anġjoedima, li f'xi każijiet seħħet wara użu ta' mediċini ohra li jistgħu jikkawżaw anġjoedima, inkluż imblokkaturi tal-RAAS (impedituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin jew imblokkaturi tar-ricettur ta' angiotensin) (ara sezzjoni 4.8).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rappurtati anġjoedima u reazzjonijiet li jixbhu lil anġjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs (ara sezzjoni 4.8).

Wiehed għandu joqgħod attent meta l-prodott jingħata lil pazjenti bi predispożizzjoni għal sensittività eċċessiva.

Pazjenti bi storja ta' anġjoedima jistgħu jkunu f'riskju akbar li jgarrbu anġjoedima waqt kura b'aliskiren (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Għalhekk għandu jkun hemm kawtela meta tinkiteb riċetta għal aliskiren lil pazjenti bi storja ta' anġjoedima, u pazjenti bhal dawn għandhom jiġu ssorveljati mill-qrib waqt il-kura (ara sezzjoni 4.8) speċjalment fil-bidu tal-kura.

Jekk isehhu reazzjonijiet anafilattiċi jew anġioedima, Rasilamlo għandu jitwaqqaf mill-ewwel u kura xierqa u monitoraġġ għandhom jiġu pprovduti sakemm is-sinjali u s-sintomi jfieuqu għalkollox u ma jergghux ifiġġu. Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex jirrappurtaw lit-tabib kull sinjal li jissuggerixxi reazzjonijiet allergiċi, b'mod partikulari diffikultajiet biex jittiehed in-nifs jew biex wiehed jibla', nefha tal-wieċ, tal-estremijiet, tal-għajnejn, tax-xofftejn jew tal-ilsien. Fejn ikun involut l-ilsien, il-glottide jew il-laringi għandha tingħata l-adrenalina. Flimkien ma' dan, għandhom jiġu pprovduti l-miżuri meħtieġa biex il-passaġġi tan-nifs jinżammu miftuħa.

Il-popolazzjoni pedjatrika

Aliskiren huwa sottostrat ta' *P-glikoproteina* (P-gp) u hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura li tittrasporta l-medicina P-gp. L-età li fiha s-sistema li tittrasporta tkun matura ma tistax tiġi stabbilita (ara sezzjonijiet 5.2 u 5.3). Għalhekk, Rasilamlo huwa kontraindikata fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn u ma għandux jintuza fi tfal fl-età ta' bejn sentejn sa inqas minn 6 snin.

Hija disponibbli dejta limitata dwar is-sigurtà minn studju farmakokinetiku tal-kura ta' aliskiren f'39 tifel u tifla li jbatu minn pressjoni għolja fl-età ta' bejn 6 snin u inqas minn 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Informazzjoni dwar interazzjonijiet ta' Rasilamlo

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'Rasilamlo. Għalhekk, f'din is-sezzjoni qed tiġi pprovduta informazzjoni dwar interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa għas-sustanzi attivi individwali.

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' amlodipine ma jikkawżax tiddil ta' sinifikat fl-esponiment farmakokinetiku fl-istat fiss (AUC) u l-konċentrazzjoni massima (C_{max}) ta' kwalunkwe wiehed miż-żewġ komponenti f'voluntiera f'saħħithom.

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' aliskiren

Kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)

- Inibituri potenti ta' P-gp

Studju dwar interazzjoni tal-medicina b'doża waħda f'individwi b'saħħithom wera li ciclosporin (200 u 600 mg) iżid is- C_{max} ta' aliskiren 75 mg b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 darbiet. Iż-żidiet jistgħu jkunu oghla b'dozi oghla ta' aliskiren. F'indiviwi f'saħħithom, itraconazole (100 mg) iżid l-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren (150 mg) b'6.5 darbiet u 5.8 darbiet, rispettivament. Għalhekk, l-użu ta' aliskiren u inibituri potenti ta' P-gp f'daqqa huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.2)

- Meraq tal-frott u xarbiet li fihom estratti mill-pjanti

L-ghoti tal-meraq tal-frott ma' aliskiren wassal għal tnaqqis fl-AUC u s- C_{max} ta' aliskiren. L-ghoti tal-meraq tal-grejpfrut flimkien ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 61% fl-AUC ta' aliskiren u l-ghoti flimkien ma' aliskiren 300 mg wassal għal tnaqqis ta' 38% fl-AUC ta' aliskiren. L-ghoti flimkien tal-meraq tal-laring jew tat-tuffieħ ma' aliskiren 150 mg wassal għal tnaqqis ta' 62% fl-AUC ta' aliskiren jew għal tnaqqis ta' 63% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Dan it-tnaqqis x'aktarx jiġri minhabba l-inibizzjoni, medjata minn polipeptajd organiku li jittrasporta il-joni, tal-assorbiment ta' aliskiren permezz ta' komponenti tal-meraq tal-frott mill-passaġġ gastrointestinali. Għalhekk minhabba r-riskju ta' falliment terapewtiku, il-meraq tal-frott m'għandux jittiehed flimkien ma' Rasilamlo. L-effett ta' xarbiet li fihom estratti mill-pjanti (inkluż tejiet tal-hxejjex) fuq l-assorbiment ta' aliskiren ma ġiex investigat. Madanakollu, komponenti li għandhom il-potenzjal li jinibixxu l-assorbiment ta' aliskiren medjat minn polipeptajd organiku li jittrasporta l-joni jinsabu preżenti bil-qawwa fil-frott, hxejjex, u fi prodotti oħrajn mill-pjanti. Għaldaqstant, xarbiet li fihom estratti mill-pjanti, inkluż tejiet tal-hxejjex, m'għandhomx jittiehdu flimkien ma' Rasilamlo.

Imblokk doppju ta' RAAS b'aliskiren, ARBs jew ACEIs

Dejta minn provi kliniċi wriet li imblokk doppju ta' RAAS permezz tal-użu kombinat ta' ACEIs, ARBs jew aliskiren, hu assoċjat ma' frekwenza oghla ta' avvenimenti avversi bħal pressjoni baxxa, puplesija, iperkalimja u tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi (li jinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliwi) meta mqabbel mal-użu ta' sustanza waħda li taġixxi fuq RAAS (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.1).

Kawtela meħtieġa bl-użu konkomitanti

- Interazzjonijiet ma' P-gp

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku nstab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u tneħhija mill-marrara ta' aliskiren (ara sezzjoni 5.2). Rifampicin li huwa induttur ta' P-gp, naqqas il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren b'madwar 50% fi studju kliniku. Induttori oħra ta' P-gp (St. John's Wort) jistgħu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Għalkemm din ma gietx investigata għal aliskiren, huwa magħruf li P-gp jikkontrolla wkoll it-teħid ta' varjetà ta' sottostrati mit-tessuti u inibituri ta' P-gp jistgħu jżidu l-proporzjon tal-koncentrazzjoni tat-tessuti mal-plażma. Għalhekk inibituri ta' P-gp jistgħu iżidu l-livelli fit-tessuti aktar mill-livelli fil-plażma. Il-potenzjal ta' interazzjonijiet fis-sit P-gp x'aktarx li jkun jiddependi mill-grad ta' inibizzjoni tat-trasportatur.

- Inibituri moderati ta' P-gp

L-ghoti ta' ketoconazole (200 mg) jew verapamil (240 mg) ma' aliskiren (300 mg) irriżulta f'żieda ta' 76% jew 97% fl-AUC ta' aliskiren, rispettivament. Il-bidla fil-livelli tal-plażma ta' aliskiren fil-preżenza ta' ketoconazole jew verapamil hija mistennija li tkun fil-medda li tintlaħaq li kieku d-doża ta' aliskiren kellha tigi rduppjata; id-doži ta' aliskiren ta' mhux aktar minn 600 mg, jew darbtejn l-oghla d-doża terapewtika rakkomandata, instabu li jkunu ttollerati sewwa fi provi kliniċi kkontrollati. Studji prekliniċi jindikaw li l-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' ketoconazole jtejjeb l-assorbiment gastrointestinali ta' aliskiren u jnaqqas l-eskrezzjoni biljari. Għalhekk għandha issir kawtela meta aliskiren jingħata ma' ketoconazole, verapamil jew inibituri moderati oħrajn ta' P-gp (clarithromycin, telithromycin, erythromycin, amiodarone).

- Prodotti mediċinali li jaffettwaw livelli ta' potassium fis-serum

L-użu flimkien ma' aġenti oħra li jaffettwaw l-RAAS, ta' NSAIDs jew ta' aġenti li jżidu l-livelli ta' potassium fis-serum (eż. dijuretiċi li ma jħallux il-potassium jintilef, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, heparin) jista' jwassal għal żidied tal-potassium fis-serum. Jekk ikun meħtieġ li l-medikazzjoni tingħata flimkien ma' aġent li jaffettwa l-livell tal-potassium fis-serum, huwa xieraq li tittiehed il-kawtela.

- Mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs)

Bħal ma jiġri b'sustanzi oħra li jaħdmu fuq is-sistema ta' renin-angiotensin, l-NSAIDs jistgħu jnaqqsu l-effett li għandu aliskiren kontra l-pressjoni għolja. F'xi pazjenti b'funzjoni tal-kliwi kompromessa (pazjenti deidratati jew pazjenti anzjani) aliskiren mogħti flimkien ma' NSAIDs jista' jwassal għal funzjoni tal-kliwi li aktar tmur għall-aġar, inkluz il-possibiltà ta' insuffiċjenza tal-kliwi riversibbli. Għalhekk it-taħlita ta' aliskiren flimkien ma' NSAID tinhtiegħ attenzjoni, speċjalment f'pazjenti anzjani.

- Furosemide u torasemide

L-ghoti ta' aliskiren flimkien ma' furosemide mill-ħalq ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren iżda naqqas l-esponiment għal furosemide b'20-30% (l-effett ta' aliskiren fuq furosemide mogħti għol-muskolu jew fil-vina ma ġiex investigat). Wara hafna doži ta' furosemide (60 mg/jum) mogħti ma' aliskiren (300 mg/jum) lill-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb, it-tneħhija tas-sodium mal-awrina u l-volum tal-awrina waqt l-ewwel 4 sigħat tnaqqsu b'31% u 24%, rispettivament, meta mqabbla ma' furosemide waħdu. Il-piż medju tal-pazjenti li kienu kkurati b'furosemide flimkien ma' 300 mg aliskiren (84.6 kg) kien aktar mill-piż tal-pazjenti kkurati b'furosemide waħdu (83.4 kg). Kienu osservati tibdiliet iżgħar fil-farmakokinetika u l-effikaċja ta' furosemide b'aliskiren 150 mg/jum.

Id-dejta klinika disponibbli ma ndikax li dozi oghla ta' torasemide kienu użati wara għoti flimkien ma' aliskiren. It-tnehhija renali ta' torasemide hija magħrufa li hija medjata minn trasportaturi tal-anjoni organiċi (OATs - *organic anion transporters*). Aliskiren jitneħħa b'mod minimu permezz tar-rotta renali, u wara għoti orali 0.6% biss tad-doża ta' aliskiren hija rkuprata fl-awrina (ara sezzjoni 5.2). Madankollu, peress li aliskiren intwera li huwa sottostrat għall-poliipeptid 1A2 li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP1A2) (ara l-interazzjoni ma' inibituri tal-poliipeptid li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP - *organic anion transporting polypeptide*)), hemm potenzjal li aliskiren inaqqas l-esponiment għal torasemide fil-plażma permezz ta' interferenza mal-proċess ta' assorbiment.

Għalhekk huwa rrakkomandat li f'pazjenti kkurati kemm b'aliskiren kif ukoll b'furosemide jew torasemide mill-ħalq, l-effetti ta' furosemide jew torasemide jiġu monitorjati mat-tneħħija jew l-aġġustament tat-terapija ta' furosemide, torasemide jew ta' aliskiren biex jiġu evitati tibdil fil-volum tal-fluwidu ta' barra ċ-ċelluli u sitwazzjonijiet possibbli ta' tagħbija ta' volum żejjed (ara sezzjoni 4.4).

- *Warfarin*

L-effetti ta' aliskiren fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma kinux evalwati.

- *Interazzjonijiet mal-ikel*

Ikliet (b'kontenut ta' xaham baxx jew għoli) intwerew li jnaqqsu l-assorbiment ta' aliskiren b'mod sostanzjali (ara sezzjoni 4.2). Id-dejta klinika disponibbli ma tissuggerix effett addittiv ta' tipi differenti ta' ikel u/jew xarbiet, madankollu l-potenzjal li jkun hemm tnaqqis tal-bijodisponibbiltà ta' aliskiren minhabba dan l-effett addittiv ma ġiex studjat u għaldaqstant ma jistax jiġi eskluż. L-għoti flimkien ta' aliskiren ma' meraq tal-frott jew xarbiet li fihom l-estratti mill-pjanti, inkluż tejjiet tal-hxejjex, għandu jiġi evitat.

Bla interazzjonijiet

- Komposti li kienu investigati fi studji ta' farmakokinetika klinika ta' aliskiren kienu jinkludu acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazone, allopurinol, isosorbide-5-mononitrate u hydrochlorothiazide. L-ebda interazzjonijiet ma ġew identifikati.
- Meta aliskiren jingħata ma' metformin (↓28%), amlodipine (↑29%) jew cimetidine (↑19%) is- C_{max} jew AUC ta' aliskiren inbidlu b'bejn 20% u 30%. Meta ngħata ma' atorvastatin, l-AUC u C_{max} fi stat fiss ta' aliskiren żdiedu b'50%. Meta aliskiren ingħata ma' atorvastatin, metformin jew amlodipine dan ma kellux impatt sinifikanti fuq il-farmakokinetika tagħhom. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustar tad-doża għal aliskiren jew ta' dawn il-prodotti mediċinali li jingħataw miegħu.
- Il-bijodisponibbiltà ta' digoxin u verapamil tista' titnaqqas xi ftit b'aliskiren.

- *Interazzjonijiet ma' CYP450*

Aliskiren ma jinibixxi l-izoenzimi CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 u 3A). Aliskiren ma jinduċix CYP3A4. Għalhekk aliskiren mhux mistenni li jeffettwa l-esponiment sistemiku ta' sustanzi li jinibixxu, jinduċu jew jiġu metabolizzati b'dawn l-enzimi. Aliskiren jiġi metabolizzat mill-anqas mill-enzimi cytochrome P450. Għalhekk, interazzjonijiet minhabba l-inibizzjoni jew l-induzzjoni tal-izoenzimi CYP450 mhumiex mistennija. Madankollu, inibituri ta' CYP3A4 ta' spiss jeffettwaw ukoll P-gp. Żieda fl-esponiment għal aliskiren waqt l-ghotja fl-istess hin ta' inibituri ta' CYP3A4 li jimpedixxu wkoll P-gp tista' għalhekk tkun mistennija (ara referenzi ohra għal P-gp f' sezzjoni 4.5).

- *Sottostrati jew inibituri dgħajfa ta' P-gp*

Ma deheru l-ebda interazzjonijiet rilevanti b'mod kliniku ma' atenolol, digoxin, amlodipine jew cimetidine. Meta ngħata ma' atorvastatin (80 mg), l-AUC u C_{max} ta' aliskiren (300 mg) fi stat fiss żdiedu b'50%. F'annimali esperimentali, intwera li P-gp jiddetermina bil-kbir il-bijodisponibbiltà ta' aliskiren. Indutturi ta' P-gp (St. John's wort, rifampicin) għalhekk jistghu jnaqqsu l-bijodisponibbiltà ta' aliskiren.

- *Inibituri tal-polyptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)*

Studji prekliniċi juru li aliskiren jista' jkun sustrat għall-polyptides organiċi li jittrasportaw l-anjoni. Għaldaqstant, jeżisti l-potenzjal li jkun hemm interazzjonijiet bejn l-inibituri ta' OATP u aliskiren meta jingħataw flimkien (ara l-interazzjoni tal-meraq tal-frott).

Tagħrif dwar interazzjonijiet ta' amlodipine

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq amlodipine

Kawtela meħtieġa bl-użu fl-istess hin

- *Inibituri ta' CYP3A4*

L-użu fl-istess hin ta' amlodipine ma' inibituri ta' CYP3A4 b'saħħithom jew moderati (inibituri tal-protease, antifungali tal-azole, makrolidi bħal erythromycin jew clarithromycin, verapamil jew diltiazem) jista' jagħti lok għal żieda sinifikanti fl-espożizzjoni għal amlodipine. It-traduzzjoni klinika ta' dawn il-varjazzjonijiet farmakokinetiċi tista' tkun aktar qawwija fl-anzjani. Jista' jkun hemm bżonn ta' monitoraġġ kliniku u ta' aġġustament tad-doża.

- *Indutturi ta' CYP3A4*

Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar l-effett ta' indutturi ta' CYP3A4 fuq amlodipine. L-użu fl-istess hin ta' indutturi ta' CYP3A4 (eż. rifampicin, *Hypericum perforatum*) jista' jagħti konċentrazzjoni ta' amlodipine fil-plasma iktar baxxa. Amlodipine għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' indutturi ta' CYP3A4.

- *Meraq tal-grejpfrut*

L-ġhoti ta' amlodipine mal-grejpfrut jew mal-meraq tal-grejpfrut mhuwiex rakkomandat minhabba li l-bijodisponibilità tista' tiżdied f'xi pazjenti, u dan jista' jwassal għal iżjed effetti li jibaxxu l-pressjoni tad-demm.

- *Dantrolene (infużjoni)*

F'annimali, fibrillazzjoni ventrikulari letali u kollass kardjovaskulari ġew osservati f'assoċjazzjoni ma' iperkalemija, wara l-ġhoti ta' verapamil u dantrolene ġol-vini. Minhabba r-riskju ta' iperkalemija, huwa rakkomandat li l-ġhoti fl-istess hin ta' imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju bħal amlodipine jiġi evitat f'pazjenti suxxettibbli għal ipertermja malinna u fil-ġestjoni ta' ipertermja malinna.

L-effetti ta' amlodipine fuq prodotti mediċinali oħrajn

- L-effetti ta' tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandu amlodipine jiżdiedu mal-effetti tat-tbaxxija tal-pressjoni tad-demm li għandhom prodotti mediċinali oħrajn kontra l-pressjoni għolja.

- L-ġhoti fl-istess hin ta' aktar minn doża waħda ta' 10 mg amlodipine ma' 80 mg simvastatin irriżulta f'żieda ta' 77% fl-espożizzjoni għal simvastatin meta mqabbel ma' simvastatin waħdu. Huwa rakkomandat li d-doża ta' simvastatin tiġi limitata għal 20 mg kuljum f'pazjenti fuq amlodipine.

Ebda interazzjoni

- Fi studji ta' interazzjoni klinika, amlodipine ma affettwax il-farmakokinetiċi ta' atorvastatin, digoxin, warfarin jew ciclosporin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Professjonisti fil-qasam mediku li jiktbu riċetti għal Rasilamlo għandhom jagħtu parir lil nisa li jista' jkollhom it-tfal dwar ir-riskju li jista' jkun hemm waqt it-tqala. Bidla għal kura alternattiva xierqa għandha ssir qabel tqala ppjanata minhabba li Rasilamlo m'għandux jintuza f'nisa li qed jippjanaw biex joħorgu tqal.

Tqala

M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' aliskiren waqt it-tqala. Aliskiren ma kienx teratoġeniku fi frien jew fniek (ara sezzjoni 5.3). Sustanzi oħra li jaħdmu direttament fuq RAAS kienu assoċjati ma' malformazzjonijiet serji tal-feti u mwiet tal-frieh. Bhal kull medicina oħra li taħdem direttament fuq ir-RAAS, aliskiren m'għandux jintuza waqt l-ewwel trimestru tat-tqala u huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri (ara sezzjoni 4.3).

Is-sigurtà ta' amlodipine fit-tqala tal-bniedem għadha ma gietx stabbilita. L-istudji riproduttivi fil-frien ma urew ebda tossiċità għajr għal hlas iktar tard u iktar hin waqt il-hlas f'dożaggi 50 darba iktar mid-dożagg massimu rakkomandat għall-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). L-użu fit-tqala huwa rakkomandat biss meta ma jkun hemm ebda alternattiva sikura u meta l-marda nnifisha għorr riskju ikbar għall-omm u għall-fetu.

Rasilamlo m'għandux jintuza waqt l-ewwel trimestru tat-tqala. Rasilamlo huwa kontraindikant waqt it-tieni u t-tielet trimestri tat-tqala (ara sezzjoni 4.3).

Jekk jinsab li hemm tqala waqt it-terapija, Rasilamlo kif xieraq għandu jitwaqqaf kemm jista' jkun malajr.

Treddigh

Mhux magħruf jekk aliskiren u/jew amlodipine jgħux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Aliskiren għadda fil-halib ta' frien li kienu qed ireddghu.

Minhabba li m'hemm tagħrif biżżejjed/hemm tagħrif limitat dwar it-tnehhija ta' aliskiren u amlodipine mal-halib tas-sider uman jew tal-annimali, ma jistax jiġi eskluż riskju għat-trabi tat-twelid/trabi. Għalhekk mhuwiex irrakkomandat li nisa li qed ireddghu jużaw Rasilamlo.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Rasilamlo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku dwar il-fertilità bl-użu ta' Rasilamlo.

Bidliet bijokimiċi reversibbli fir-ras tal-ispermatozoa ġew irrappurtati f'xi pazjenti trattati bl-imblokkaturi tal-kanali tal-kalcju. Tagħrif kliniku dwar l-effett potenzjali ta' amlodipine fuq il-fertilità ma kienx biżżejjed. Fi studju wiehed fil-frien kien hemm effetti avversi fuq il-fertilità maskili (ara sezzjoni 5.3). Il-fertilità tal-frien ma kinitx affettwata b'dożi ta' aliskiren sa 250 mg/kg/kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni għandu jkun meqjus il-fatt li jista' jkun hemm, xi kultant, sturdament jew gheja bl-użu ta' Rasilamlo.

Amlodipine jista' jkollu effett żgħir jew effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti li jieħdu amlodipine isofru minn sturdament, uġigh ta' ras, ghejja jew dardir, l-abbiltà ta' reazzjoni tista' tigi indebolita.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil ta' sigurtà ta' Rasilamlo pprezentat hawn taht huwa bbażat fuq studji kliniċi magħmula b'Rasilamlo u l-profil ta' sigurtà magħruf tal-komponenti individwali aliskiren u amlodipine. It-tagħrif dwar is-sigurtà għal Rasilamlo f'pazjenti li għandhom 75 sena jew iktar huwa limitat.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti għal Rasilamlo huma pressjoni baxxa u edema periferali. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed mill-komponenti individwali ta' Rasilamlo (aliskiren u amlodipine) u nkluzi fil-lista ttabulata ta' reazzjonijiet avversi jistghu jsehhu b'Rasilamlo.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella:

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati skont il-frekweza, b'dak li jsehh l-aktar frekwenti msemmi l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Ir-reazzjonijiet avversi osservati b'Rasilamlo jew b'monoterapija ta' wiehed jew iż-żewġ komponenti huma nkluzi fit-tabella taht. Għal reazzjonijiet avversi osservati b'aktar minn komponent wiehed tal-kombinazzjoni ta' doża fissa, fit-tabella hawn taht hemm imniżżla l-ogħla frekwenza.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Rari ħafna	Lewkopenija ^{am} , tromboċitopenija ^{am}
Disturbi fis-sistema immuni	
Rari	Reazzjonijiet anafilattiċi ^a , reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ^a
Rari ħafna	Reazzjonijiet allergiċi ^{am}
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Rari ħafna	Iperglicemija ^{am}
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni	Nuqqas ta' rqa ^{am} , bidliet fil-burdata (inkluz ansjetà) ^{am} , dipressjoni ^{am}
Rari	Konfużjoni ^{am}
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni	Nġhas ^{am} , uġiġħ ta' ras (speċjalment fil-bidu tal-kura) ^{am}
Mhux komuni	Rogħda ^{am} , disgewżja ^{am} , sinkope ^{am} , ipoestesija ^{am} , parestesija ^{am}
Rari ħafna	Iper-tonja ^{am} , newropatija periferali ^{am}
Disturbi fl-għajnejn	
Mhux komuni	Disturb fil-vista (inkluz diplopja) ^{am}
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Mhux komuni	Żarżir fil-widnejn ^{am}
Mhux magħruf	Vertigo ^a
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Sturdament ^{a,am} , palpitazzjonijiet ^{a,am} , edima periferali ^{c,a,am*}
Rari ħafna	Infart mijokardijaku ^{am} , aritmija (inkluz bradikardija, takikardija tal-ventrikulu, u fibrillazzjoni tal-atriju) ^{am}

Disturbi vaskulari	
Komuni	Fwawar ^{am} , pressjoni baxxa ^{c,a,am}
Rari hafna	Vaskulite ^{am}
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni	Qtugh ta' nifs ^{a, am} , rinite ^{am} , sogħla ^{a,am}
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni	Dijarea ^a , uġiġħ addominali ^{am} , nawsjja ^{a,am}
Mhux komuni	Rimettar ^{a,am} , dispepsja ^{am} , tibdil fid-drawwiet tal-ippurġar (inkluż dijarea u stitikezza) ^{am} , ħalq xott ^{am}
Rari hafna	Pankreatite ^{am} , gastrite ^{am} , iperplasja tal-ħniek ^{am}
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Rari hafna	Epatite ^{a,am} , suffejra ^{a,am} , żieda tal-enzimi tal-fwied (hafna minnhom konsistenti ma' kolestażi) ^{am}
Mhux magħruf	Disturb fil-fwied ^{a,**} , insuffiċjenza tal-fwied ^{a,***}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni	Reazzjonijiet avversi serji fil-ġilda (SCARs - <i>severe cutaneous adverse reactions</i>) li jinkludu s-sindrome ta' Stevens Johnson ^a , nekroliżi epidermali tossika (TEN - <i>toxic epidermal necrolysis</i>) ^a , reazzjonijiet fil-mukuża tal-ħalq ^a , raxx ^{a,am} , ħakk ^{a,am} , urtikarja ^{a,am} , alopeċja ^{am} , purpura ^{am} , bidla fil-kulur tal-ġilda ^{am} , iperidrozi ^{am} , eksantema ^{am}
Rari	Anġjoedima ^a , eritema ^a
Rari hafna	Eritema multiforme ^{am} , dermatite esfoljattiva ^{am} , is-sindrome ta' Stevens-Johnson ^{am} , edima Quinke ^{am} , fotosensittività ^{am}
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni	Artralġja ^{a,am} , nefha fl-għekiesi ^{am}
Mhux komuni	Mijalġja ^{am} , bughawwig fil-muskoli ^{am} , uġiġħ fid-dahar ^{am}
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Mhux komuni	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi ^a , indeboliment tal-kliwi ^a , disturb fl-għamil tal-awrina ^{am} , għamil tal-awrina bil-lejl ^{am} , żieda fil-frekwenza tal-għamil tal-awrina ^{am}
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni	Impotenza ^{am} , ġinekomastja ^{am}
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni	Gheja ^{am}
Mhux komuni	Uġiġħ fis-sider ^{am} , astenja ^{am} , uġiġħ ^{am} , telqa tal-ġisem mingħajr sinjal ta' mard ^{am}

Investigazzjonijiet	
Komuni	Iperkalimja ^a
Mhux komuni	Żieda fl-enzimi fil-fwied ^a , żieda fil-piz ^{am} , tnaqqis fil-piz ^{am}
Rari	Tnaqqis fl-emoglobina ^a , tnaqqis fl-ematokrit ^a , żieda fil-kreatinina tad-demm ^a
Mhux magħruf	Iponatremja ^a

^c Reazzjoni avversa osservata b'Rasilamlo;

^a Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' aliskiren;

^{am} Reazzjoni avversa osservata b' monoterapija ta' amlodipine;

* Edima periferali hija reazzjoni avversa, magħrufa, ta' amlodipine li tiddependi mid-doża u kienet irrappurtata wkoll b' terapija ta' aliskiren f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. L-aktar reazzjoni avversa rrappurtata b' mod frekwenti għal Rasilamlo fi provi kliniċi kienet edima periferali, li sehhiet bi frekwenza anqas minn jew daqs dik ta' doži ta' amlodipine li jaqblu magħha, iżda oghla minn dik b' aliskiren;

** Każijiet iżolati ta' disturbi tal-fwied b' sintomi kliniċi u b' evidenza tal-laboratorju ta' disfunzjoni tal-fwied aktar qawwija;

*** Inkluz każ wiehed ta' "insuffiċjenza fulminanti tal-fwied" irrappurtat fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, li għalih ma jistax jiġi eskluż relazzjoni kawżali ma' aliskiren.

Tagħrif addizzjonali dwar il-komponenti individwali

Reazzjonijiet avversi li kienu rrappurtati qabel b' wiehed mill-komponenti individwali jistgħu jsehhu b'Rasilamlo anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi.

Aliskiren

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluz reazzjonijiet anafilattiċi u angjoedema sehhew waqt il-kura b' aliskiren.

Fi provi kliniċi kkontrollati, angjoedema u reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew b' mod rari waqt il-kura b' aliskiren b' rati li setgħu jitqabblu mal-kura bi placebo jew komparaturi.

Każijiet ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima (nefha tal-wiċċ, tax-xofftejn, tal-grizmejn u/jew tal-ilsien) kienu rrappurtati wkoll fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Numru minn dawn il-pazjenti kellhom storja ta' angjoedima jew sintomi li jissuggerixxu angjoedima li f' xi każijiet kienet assoċjata ma' għoti ta' prodotti mediċinali oħra magħrufa li jikkawżaw angjoedima, inkluz imblokkaturi ta' RAAS (ACEIs jew ARBs).

Wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, kienu rrappurtati każijiet ta' angjoedima jew reazzjonijiet li jixbhu lil angjoedima u dan meta aliskiren ingħata flimkien ma' ACEIs u/jew ARBs.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi kienu rrappurtati wkoll wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' kwalunkwe sinjali li jindikaw reazzjoni ta' sensittività eċċessiva/angjoedima (l-aktar tbatija biex tiehu n-nifs jew tibra', raxx, ħakk, horriqija jew nefha tal-wiċċ, fl-idejn u s-saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew ilsien, sturdament), il-pazjenti għandhom iwaqqfu l-kura u jgħamlu kuntatt mat-tabib (ara sezzjoni 4.4).

L-Artalġja giet irrappurtata f' esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. F' xi każijiet dan sehh bħala parti minn reazzjoni ta' sensittività eċċessiva.

Fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, disfunzjoni tal-kliwi u każijiet ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi kienu rrappurtati f' pazjenti li kienu f' riskju (ara sezzjoni 4.4).

Investigazzjonijiet

Fi provi kliniċi kkontrollati, bidliet klinikament rilevanti f'parametri standard tal-laboratorju kienu assoċjati b'mod mhux komuni mal-ghoti ta' aliskiren. Fi studji kliniċi f'pazjenti bi pressjoni għolja, aliskiren ma kellux effetti klinikament importanti fuq il-kolesterol totali, lipoproteina tal-kolesterol ta' densità għolja (HDL-C), trigliceridi ta' waqt is-sawm, glucose ta' waqt is-sawm jew uric acid.

Emoglobina u ematokrit: Deher tnaqqis żgħir fl-emoglobina u ematokrit (medja ta' tnaqqis b'madwar 0.05 mmol/l u 0.16 perċentwali tal-volum, rispettivament). Hadd mill-pazjenti ma waqqaf it-terapija minhabba anemija. Dan l-effett jidher ukoll bi prodotti mediċinali ohra li jahdmu fuq is-sistema tar-RAAS, bħal ACEIs u ARBs.

Potassium fis-serum: Żidiet tal-potassium fis-serum gew osservati b'aliskiren, u dawn jistgħu jiġu aggravati bl-użu konkomitanti ta' agenti ohra li jahdmu fuq l-RAAS jew bl-użu ta' NSAIDs. B'mod konsistenti mal-prattika medika standard, id-determinazzjoni perijodika tal-funzjoni renali inkluż l-elettroliti fis-serum hija rakkomandata f'każ li jiġi kkunsidrat bħala neċessarju l-ghoti flimkien ma' sustanzi ohra.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-ammont limitat ta' dejta ta' sigurtà disponibbli minn studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 tifel u tifla bi pressjoni għolja b'età minn 6-17-il sena, il-frekwenza, it-tip u l-qawwa tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal huma mistennija li jkunu jixbhu lil dawk li deheru f'adulti bi pressjoni għolja. Bħal ma huwa l-każ għal imblokkaturi ohrajn ta' RAAS, ugiħ ta' ras huwa avveniment avvers komuni fi tfal ikkurati b'aliskiren.

Amlodipine

Każijiet eċċezzjonali tas-sindromu ekstrapiramidali kienu rrapurtati.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

M'hemm l-ebda esperjenza ta' doża eċċessiva b'Rasilamlo. L-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva ta' Rasilamlo tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren u amlodipine li jbaxxu l-pressjoni.

B'aliskiren, l-aktar haġa li x'aktarx tidher b'doża eċċessiva tkun pressjoni baxxa, relatata mal-effett ta' aliskiren li jbaxxi l-pressjoni.

B'amlodipine, it-tagħrif disponibbli jissuggerixxi li doża eċċessiva hafna tista' tirriżulta f'vasodilatazzjoni periferali eċċessiva u possibbilment f'takikardija *reflex*. Pressjoni għolja sistemika evidenti u probabbilment fit-tul sa u nkluż xokk li jista' jwassal għall-mewt kienet irrapportata b'amlodipine.

Kura

Jekk jidheru sintomi ta' pressjoni baxxa b'Rasilamlo, kura ta' support għandha tinbeda.

Pressjoni baxxa klinikament sinifikanti minhabba dożaġġi eċċessivi ta' amlodipine tehtieg appoġġ kardjovaskulari attiv inkluż monitoraġġ frekwenti ta' funzjoni kardijaka u respiratorja, żidiet fl-estremitàjiet u attenzjoni għal volum fil-fluwidu li jiċċirkola u l-ghemil tal-awrina.

Vasokostrittur jista' jkun utli biex jerga' jgħib it-ton vaskulari u l-pessjoni tad-demm kif kienu, diment li ma hemm ebda kontra-indikazzjoni għall-użu tiegħu. Calcium gluconate mogħti minn għol-vina jista' jgħin biex iregga' lura l-effetti tal-imblukkar tal-kanali tal-calcium.

Il-ħasil gastriku jista' jkun utli f'xi każijiet. F'voluntiera b'saħħithom, l-użu ta' faħam attivatt eżatt wara jew sa saġhtejn wara li tkun ittiehdet doża ta' 10 mg ta' amlodipine intwera li naqqas b'mod sinifikanti l-assorbiment ta' amlodipine.

Minħabba li amlodipine jehel hafna mal-proteini, mhuwiex probabbli li dijализи tkun ta' benefiċċju.

Fi studju mwettaq f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) mogħtija l-emodijalizi, it-tneħħija ta' aliskiren waqt id-dijalizi kien baxx (<2% tat-tneħħija orali). Għaldaqstant id-dijalizi mhijiex xierqa sabiex tittratta l-espozizzjoni eċċessiva għal aliskiren.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi li jaħdmu fuq is-sistema tar-renin-angiotensin, inibituri tar-renin, Kodiċi ATC: C09XA53

Rasilamlo huwa tahlita ta' żewġ komposti kontra l-pessjoni għolja b'mekkaniżmi li jikkumplementaw lil xulxin biex jikkontrollaw il-pessjoni f'pazjenti bi pressjoni għolja naturali: aliskiren jagħmel parti minn klassi ta' inibituri indiretti ta' renin u amlodipine jagħmel parti mill-klassi ta' antagonisti tal-calcium.

Rasilamlo

L-użu ta' kura mħallta b'aliskiren u amlodipine tiġi mill-azzjonijiet ta' dawn iż-żewġ prodotti mediċinali fuq żewġ sistemi differenti iżda li jikkumplementaw lil xulxin li jirregolaw il-pessjoni tad-demm. L-imblokkaturi tal-kanali tal-calcium jaħdmu biex iwaqqfu l-influss tal-calcium għal goċċelluli tal-muskolu vaskulari lixx fis-superfiċje ta' barra tal-arterja u tal-vina, b'hekk iwaqqfu il-kontrazzjoni tal-muskolu lixx u t-tgħafis tal-arterji u tal-vini. Inibituri ta' renin irażżnu l-attività enzimatika ta' renin, u b'hekk jimblokkaw il-formazzjoni ta' Angiotensin II, il-molekula prinċipali li tintrabat mal-proteini u taffettwa l-effett tagħhom fis-sistema ta' renin-angiotensin-aldosterone (RAAS). Angiotensin II jikkawża t-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-assorbiment mill-għdid tas-sodium u l-ilma. B'hekk amlodipine jinibixxi b'mod dirett it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u jnaqqas ir-reżistenza vaskulari, filwaqt li aliskiren, billi jikkontrolla l-produzzjoni ta' Ang II, jista' wkoll jinibixxi t-tgħafis tal-arterji u tal-vini iżda barra minn hekk jibdel il-bilanċ tal-ilma u tas-sodium biex iqarrbu lejn il-livelli meħtieġa għall-kundizzjonijiet ta' pressjoni normali. L-azzjoni ta' aliskiren u amlodipine f'daqqa fuq dawn iż-żewġ fatturi ċentrali li jirregolaw il-pessjoni (it-tgħafis tal-arterji u tal-vini u l-effetti ta' pressjoni għolja medjati mill-RAAS) iwasslu għal effetti aktar effettivi kontra l-pessjoni minn dawk li jidhru bl-għoti tal-mediċini waħedhom.

Rasilamlo ġie studjat f'għadd ta' provi kkontrollati b'mod attiv u bi placebo u provi fuq perijodu twil ta' żmien li kienu jinkludu 5,570 pazjent bi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata (pressjoni dijastolika bejn 90 mmHg u 109 mmHg).

F'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollati mill-monoterapija tal-komponenti, l-għoti ta' Rasilamlo darba kuljum ipprova tnaqqis kliniku sinifikanti dipendenti mid-doża kemm fil-pessjoni sistolika kif ukoll f'dik dijastolika.

Meta mogħti lil pazjenti li pressjoni tad-demm tagħhom ma kinitx ikkontrollata b'mod adegwat minn jew aliskiren jew amlodipine, Rasilamlo jirrizulta fi tnaqqis fil-pessjoni tad-demm ikbar wara ġimgha ta' kura milli l-monoterapija komponenti u effett qrib il-masismu jinkiseb wara erba' ġimghat ta' kura.

Fi studju ta' 820 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'aliskiren 300 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 18.0/13.1 mmHg fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien sinifikament oghla b'mod statistiku minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. It-taħlita b'doża ta' 300 mg/5 mg uriet ukoll tnaqqis statistikament sinifikament oghla fil-pressjoni minn meta aliskiren 300 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 584 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 7.9/4.8 mmHg u 11.7/7.7 mmHg għall-qawwiet 300/5 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' aliskiren 300 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fil-pressjoni tad-demmm sistolika (SBP) ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju fi 847 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal kura b'amlodipine 10 mg, it-taħlita ta' aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg u 300 mg/10 mg tat tnaqqis medju ta' 11.0/9.0 mmHg u 14.4/11.0 mmHg rispettivament fil-pressjoni sistolika/dijastolika, li kien statistikament oghla b'mod statistiku minn meta amlodipine 10 mg ingħata waħdu. F'subsett ta' 549 pazjent, il-kombinazzjoni ta' aliskiren/amlodipine pproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja sistolika/dijastolika addizzjonali ta' 4.0/2.2 mmHg u 7.6/4.7 mmHg għall-qawwiet 150/10 mg u 300/10 mg rispettivament meta mqabbla ma' amlodipine 10 mg (is-subsett jikkostitwixxi pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Fi studju ta' 545 pazjent magħżula b'mod randomised li ma kinux qed jirrispondu b'mod xieraq għal 5 mg amlodipine, it-taħlita ta' aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg wasslet għal tnaqqis ikbar fil-pressjoni minn daww il-pazjenti li jibqgħu fuq amlodipine 5 mg.

Fi studju fattorjali, ta' gruppi paralleli, ikkontrollat bi placebo, double-blind, randomizzat u ta' tul ta' 8 gimgħat f'1688 pazjent randomizzat b'ipertensjoni baxxa jew moderata, il-kura b'Rasiamlo f'doži minn 150 mg/5 mg sa 300 mg/10 mg ipproduċiet tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) klinikament sinifikanti li jiddependi mid-doża li jvarja bejn 20.6/14.0 mmHg u 23.9/16.5 mmHg, rispettivament, kif imqabbel ma' 15.4/10.2 mmHg għal aliskiren 300 mg, 21.0/13.8 mmHg għal amlodipine 10 mg u 6.8/5.4 mmHg bi placebo f'popolazzjoni ta' pazjenti bi pressjoni tad-demmm tal-linja bażi medja ta' 157.3/99.7 mmHg. Dawn kienu sinifikanti statistikament meta mqabbla ma' placebo u aliskiren għad-doži kollha. It-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm bit-taħlita nżamm matul l-intervall shih ta' 24 siegħa tad-doża. F'subsett ta' 1,069 pazjent, Rasiamlo ipproduċa tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm medja (sistolika/dijastolika) li tvarja bejn 20.6/13.6 mmHg u 24.2/17.3 mmHg (is-subsett tal-pazjenti mingħajr qari anormali, definiti bħala differenza fl-SBP ≥ 10 mmHg fil-linja bażi jew punt ta' tmiem).

Is-sigurtà ta' Rasiamlo għiet evalwata fi studji twal sa sena.

L-effetti ta' Rasiamlo fuq mortalità minn kull kawża u kardjovaskulari u fuq morbidità kardjovaskulari u ħsara tal-organi fil-mira mhumieq magħrufa bħalissa.

Rasiamlo ngħata lil aktar minn 2,800 pazjent fi provi kliniċi li tlestew, li jinkludu 372 pazjent li hađu għal sena jew aktar. Kura b'Rasiamlo b'doži sa 300 mg/10 mg kellhom inċidenza totali ta' esperjenzi avversi jixbhu lil daww tal-komponenti waħedhom. L-inċidenza tal-każijiet avversi ma wriet l-ebda assoċjazzjoni mas-sess, l-età, l-indiċi tal-piż tal-ġisem, ir-razza jew l-etniċità. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet avversi godda li sehhew speċifikament b'Rasiamlo barra daww magħrufa li huma assoċjati mat-terapiji mogħtija waħedhom. Fi studju double-blind, randomised ikkontrollat bi placebo f'1,688 pazjent bi pressjoni haġifa jew moderata, it-twaqqif tal-kura minhabba każ kliniku avvers sehh f'1.7% tal-pazjenti kkurati b'Rasiamlo versus 1.5% tal-pazjenti li ngħataw placebo.

Aliskiren

Aliskiren huwa inibitur dirett tar-renin tal-bniedem, attiv b'mod orali, selettiv u potenti, mhux peptajd.

Bl-inibizzjoni tal-enzima renin, aliskiren jinibixxi r-RAAS fil-punt tal-attivazzjoni, u b'hekk jimblokka l-konverżjoni ta' angiotensinogen f'angiotensin I u jnaqqas il-livell ta' angiotensin I u angiotensin II. Filwat li prodotti mediċinali oħrajn li jinibixxu r-RAAS (ACEI u imblukkaturi tar-riċetturi ta' angiotensin II (ARB)) jikkawżaw żieda ta' kumpens fl-attività ta' renin fil-plażma (PRA), il-kura b'aliskiren tnaqqas il-PRA f'pazjenti bil-pressjoni għolja b'madwar 50 sa 80%. Tnaqqis simili deher meta aliskiren ingħata ma' prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. L-implikazzjonijiet kliniċi tad-differenzi fl-effett fuq il-PRA mhux magħrufin s'issa.

Pressjoni għolja

F'pazjenti bil-pressjoni għolja, l-ghotja darba kuljum ta' aliskiren b'dożi ta' 150 mg u 300 mg ikkawżaw tnaqqis dipendenti mid-doża fil-pressjoni tad-demmm sistolika u diastolika li nżammu fuq perijodu shih ta' 24 siegħa tal-intervall bejn id-dożi (b'hekk żammew il-benefiċċju ta' kmieni filgħodu) b'medja fil-proporzjon bejn l-ogħla u l-anqas għar-rispons diastoliku sa' 98% għad-doża ta' 300 mg. 85 sa 90% tal-effett massimu li jbaixxi l-pressjoni deher wara gimgħatejn. L-effett li jbaixxi l-pressjoni nżamm waqt kura li ngħatat fit-tul, u ma kienx jiddependi mill-età, sess, indiċi tal-massa tal-ġisem u etniċità. Aliskiren kien studjat f'1,864 pazjent ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, u f'426 pazjent ta' etajiet minn 75 sena 'l fuq.

Studji b'monoterapija b'aliskiren urew li l-effetti li jbaixxu l-pressjoni kienu jaqblu ma' klassijiet oħra ta' prodotti mediċinali li jbaixxu l-pressjoni inklużi ACEI u ARB. Meta mqabbel ma' diuretiku (hydrochlorothiazide - HCTZ), aliskiren 300 mg naqqas il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'17.0/12.3 mmHg, imqabbel ma' 14.2/10.5 mmHg għal HCTZ 25 mg wara 12-il gimgħa ta' kura.

Hemm studji b'terapija ta' kombinazzjoni għal aliskiren miżjud mad-dijuretiku hydrochlorthiazide u l-imblukkatur beta atenolol. Dawn il-kombinazzjonijiet kienu tollerati sew. Aliskiren ikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm akbar meta żdied ma' hydrochlorthiazide.

L-effikaċja u s-sigurtà tat-terapija b'aliskiren tqabblu mat-terapija b'ramipril waqt studju mhux inferjuri li dam għaddej 9 xhur fost 901 pazjent anzjan (≥ 65 sena) bi pressjoni għolja sistolika essenzjali. Ingħataw 150 mg jew 300 mg aliskiren kuljum jew 5 mg jew 10 mg ramipril kuljum għal 36 gimgħa bil-possibbiltà ta' terapija miżjuda b'hydrochlorothiazide (12.5 mg jew 25 mg) fit-12-il gimgħa, u amlodipine (5 mg jew 10 mg) fit-22 gimgħa. Matul medda ta' 12-il gimgħa, il-monoterapija b'aliskiren naqqset il-pressjoni sistolika/diastolika tad-demmm b'14.0/5.1 mmHg, meta mqabbel mal-11.6/3.6 mmHg għal ramipril, konsistenti b'aliskiren li mhuwiex inferjuri għal ramipril bid-dożi magħzula u d-differenzi fil-pressjoni sistolika u diastolika tad-demmm kienu sinjifikanti statistikament. It-tollerabbiltà kienet komparabbli fiż-żewġ gruppi ttrattati, madanakollu s-sogħla kienet aktar irrappurtata b'ramipril milli b'aliskiren (14.2% vs. 4.4%), filwaqt li d-dijarrea kienet aktar komuni b'aliskiren milli b'ramipril (6.6% vs. 5.0%).

Fi studju ta' 8 gimgħat f'754 anzjan bi pressjoni għolja (≥ 65 sena) u pazjenti anzjani hafna (30% ≥ 75 sena) l-ghoti ta' aliskiren b'dożi ta' 75 mg, 150 mg u 300 mg pprovdew tnaqqis superjuri statistikament sinifikanti fil-pressjoni tad-demmm (kemm sistolika u diastolika) meta mqabbel ma' placebo. Ma deher l-ebda effett ta' tnaqqis iehor fil-pressjoni tad-demmm meta ngħataw 300 mg aliskiren imqabbel ma' 150 mg aliskiren. It-tliet dożi kollha kienu ttollerati sew kemm fl-anzjani u f'pazjenti anzjani hafna.

Ma kienx hemm evidenza ta' pressjoni baxxa bl-ewwel doża u l-ebda effett fuq ir-rata tal-polz f'pazjenti kkurati fi studji kliniċi kkontrollati. Pressjoni baxxa żżejjed kienet mhux komuni (0.1%) f'pazjenti bi pressjoni għolja mingħajr komplikazzjoni li kienu kkurati b'aliskiren wahdu. Pressjoni baxxa kienet ukoll mhux komuni (<1%) waqt terapija kombinata bi prodotti mediċinali kontra l-pressjoni għolja oħrajn. Meta twaqqfet il-kura, il-pressjoni reġgħet lura bil-mod għall-livelli tal-linja bażi fuq perijodu ta' numru ta' ġimgħat, mingħajr ma kien hemm l-ebda evidenza ta' effett rebound għall-pressjoni tad-demmi jew PRA.

Waqt studju li dam għaddej 36 ġimgħa fost 820 pazjent b'disfunzjoni iskemika tal-ventrikolu xellugi, ma deher l-ebda tibdil fl-immudellar mill-ġdid tal-ventrikolu li kien evalwat permezz tal-volum sistoliku aħhari tal-ventrikolu xellugi b'aliskiren meta mqabbel mal-placebo fil-quċcata tat-terapija ta' sfond.

Ir-rati kkombinati ta' mewt kardjovaskulari, tehid l-isptar minhabba infart, attakki tal-qalb rikorrenti, puplesija u mewt għal għarrieda wara li l-pazjent kien reġa' ġie f'sensih kienu jixbhu lil xulxin fil-grupp mogħti aliskiren u fil-grupp mogħti l-placebo. Madankollu, f'pazjenti mogħtija aliskiren kien hemm rata oġhla b'mod qawwi ta' iperkalemija, ipotensjoni u disfunzjoni tal-kliewi meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo.

Aliskiren kien evalwat għall-benefiċċju kardjovaskulari u/jew tal-kliewi fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo f'8,606 pazjent b'dijabete tat-tip 2 u b'mard tal-kliewi kroniku (evidenzjat minn u proteinurja u/jew GFR <60 ml/min/1.73 m²) bi jew mingħajr mard kardjovaskulari. Fil-maġġoranza tal-pazjenti l-pressjoni tad-demmi fl-arterji kienet ikkontrollata sew fil-linja bażi. It-tragward finali primarju kien tahlita ta' kumplikazzjonijiet kardjovaskulari u renali.

F'dan l-istudju, aliskiren 300 mg kien imqabbel ma' placebo meta ġie miżjud ma' standard ta' kura li kien jinkludi jew impeditur tal-enzima li tikkonverti angiotensin, jew imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin. L-istudju twaqqaf qabel iż-żmien minhabba li kien probabbli li l-partecipanti ma kenux se jibbenefikaw minn aliskiren. Ir-riżultati finali tal-istudji indikaw proporzjon ta' periklu għat-tragward finali primarju ta' 1.097 favur placebo (95.4% *Confidence Interval*: 0.987, 1.218, 2-sided $p=0.0787$). Barra minn hekk, kienet osservata inċidenza akbar ta' episodji mhux mixtieqa b'aliskiren meta mqabbel ma' placebo (38.2% kontra 30.3%). B'mod partikulari kien hemm żieda fl-inċidenza ta' disfunzjoni renali (14.5% kontra 12.4%), iperkalemija (39.1% kontra 29.0%), episodji b'rabta ta' pressjoni baxxa (19.9% kontra 16.3%) u *endpoints* aġġudikati ta' puplesija (3.4% kontra 2.7%). L-inċidenza akbar ta' puplesija kienet oġhla f'pazjenti b'insuffiċjenza renali.

Aliskiren 150 mg (miżjud għal 300 mg jekk ittollerat) mogħti mat-terapija konvenzjonali kien evalwat waqt prova randomizzata *double-blind* ikkontrollata bil-placebo f'1,639 pazjent bil-frazzjoni tal-ejezzjoni mnaqqsa u li kellhom jiddaħhlu l-isptar minhabba episodju ta' insuffiċjenza akuta tal-qalb (NYHA Klassi III-IV) li kienu stabbli emodinamikament fil-linja bażi. L-*endpoint* primarju kien li l-pazjent inżamm mill-ġdid l-isptar minhabba mewt kardjovaskulari jew insuffiċjenza tal-qalb fi żmien 6 xhur; l-*endpoints* sekondarji kienu evalwati fi żmien 12-il xahar.

L-istudju ma wera l-ebda benefiċċju meta mogħti mat-terapija standard għal insuffiċjenza akuta tal-qalb u wera żieda fir-riskju ta' episodji kardjovaskulari f'pazjenti bid-dijabete mellitus. Ir-riżultati tal-istudju wrew effetti ċkejken ta' aliskiren bi proporzjon ta' periklu ta' 0.92% (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.76-1.12; $p=0.41$, aliskiren vs. placebo). Kienu rrappurtati differenzi fl-effetti tat-trattament mogħti b'aliskiren b'rabta mal-livell totali ta' mortalità tul 12-il xahar u dan skont il-qagħda tad-dijabete mellitus. Fis-sottogrupp ta' pazjenti bid-dijabete mellitus il-proporzjon ta' periklu kien ta' 1.64 favur il-placebo (95% Intervall ta' Kunfidenza: 1.15-2.33), filwaqt li r-rata ta' periklu fis-sottogrupp ta' pazjenti mingħajr id-dijabete kien ta' 0.69 favur aliskiren (95% Intervall ta' Kunfidenza: 0.50-0.94); il-valur- p għall-interazzjoni = 0.0003. Kien hemm żieda fl-inċidenza ta' iperkalemija (20.9% kontra 17.5%), fl-indeboliment tal-kliewi/insuffiċjenza tal-kliewi (16.6% kontra 12.1%) u fil-pressjoni baxxa (17.1% kontra 12.6%) fost il-grupp mogħti aliskiren imqabbel mal-placebo u kienet akbar fost il-pazjenti bid-dijabete.

L-effetti ta' aliskiren fuq il-mortalità jew morbidità kardjovaskulari b'halissa mhumieq maghrufa.

Ma hija disponibbli ebda dejta dwar l-effikaċja fit-tul għal aliskiren f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb.

Elettrofizioloġija tal-qalb

Ma ġieq irrapportat l-ebda effett fuq l-intervall QT fi studju randomised, double-blind, kontrollat bi placebo u bis-sustanza attiva b'elettrokardjografija standard u Holter.

Amlodipine

Il-komponent amlodipine f' Rasilamlo jinibixxi d-dhul mill-membrana ta' joni ta' calcium fil-muskoli tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini. Il-mekkaniżmu tal-azzjoni kontra l-pressjoni għolja ta' amlodipine ġej mill-effett dirett u rilassant fuq il-muskoli lixxi tal-vini, li jikkawżaw tnaqqis fir-reżistenza fil-vini periferali u fil-pressjoni tad-dem. Tagħrif sperimentali jindika li amlodipine jintrabat kemm ma' siti ta' twaħħil ta' dihydropyridine kif ukoll ma' oħrajn li mhumieq dihydropyridine.

Il-proċess ta' kontrazzjoni tal-muskolu tal-qalb u tal-muskoli lixxi tal-vini huma t-tnejn marbuta mal-moviment ta' joni ta' calcium barra miċ-ċelluli għal go fihom minn kanali ta' joni speċifiċi.

Wara li jingħataw dozi terapewtiċi lill-pazjenti li jsofru minn pressjoni għolja, amlodipine jnaqqas il-vażodilatazzjoni, li jwassal għall-tnaqqis fil-pressjonijiet tad-dem kemm meta l-pazjent ikun mimdud kif ukoll wieqaf. Dan it-tnaqqis fil-pressjoni tad-dem ma jkunx akkompanjat b'tibdil sinifikanti fir-rata tal-qalb jew fil-livelli ta' catecholamine fil-plażma ma' dożaġġi fuq tul ta' żmien.

Hemm korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effett f'kemm pazjenti zghazagh kif ukoll dawq anzjani.

F'pazjenti bil-pressjoni għolja b'funzjoni renali normali, dozi terapewtiċi ta' amlodipine wasslu għall-tnaqqis fir-resistenza fil-vini renali u zieda fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomeruli u ċirkolazzjoni effettiva tal-plażma renali, mingħajr ma tinbidel il-frazzjoni ta' filtrazzjoni jew proteina fl-awrina.

Hekk kif jiġri b'mediċini oħra li jimblukaw il-kanali tal-calcium, il-kejl emodinamiku tal-funzjoni tal-qalb waqt is-serhan u waqt l-eżerċizzju (jew mixi) f'pazjenti b'funzjoni ventrikulari normali kurati b'amlodipine wrew b'mod ġenerali zieda zghira fl-indiċi kardjaku mingħajr influwenza sinifikanti fid-dP/dt jew fil-pressjoni jew volum fil-ventrikolu tax-xellug fi tmiem id-dijastoli. Fi studji emodinamiċi, amlodipine ma kienx assoċjat ma' effetti inotropiku negattiv meta ngħata fil-medda ta' dozi terapewtiċi lill-annimali u b'nedmin b'saħħithom, anki meta ngħata ma' imblokkaturi beta fil-b'nedmin.

Amlodipine ma jibdilx il-funzjoni tan-nodu sino-atrijali jew tal-passaġġ atrijsventrikulari f'annimali jew f'b'nedmin b'saħħithom. Fi studji kliniċi li fihom amlodipine ngħata flimkien ma' imblokkaturi beta lill-pazjenti li kellhom jew pressjoni għolja jew angina, ma deherx li kien hemm effetti avversi fuq parametri elettrokardjografiċi.

Amlodipine wera effetti kliniċi ta' ġid f'pazjenti b'angina kronika stabbli, b'angina vasospastika u b'mard tal-arterji koronarji ddokumentat b'mod angjografiku.

Użu f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb

Imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, inkluż amlodipine, għandhom jintużaw b'kawtela f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiv, minhabba li jistgħu jzidu r-riskju ta' episodji kardjovaskulari u ta' mortalità fil-futur.

Użu f'pazjenti bi pressjoni għolja

Studju randomised u double blind ta' morbidità u mortalità msejjjah Prova b'kura Kontra l-Pressjoni Għolja u li Tbaxxi x-Xaħam fid-Demm biex tilqa' kontra Attakk tal-Qalb (ALLHAT) sar biex iqabbel terapiji aktar godda: amlodipine 2.5-10 mg/kuljum (imblukatur tal-kanali tal-calcium) jew lisinopril 10-40 mg/kuljum (inibitur ACE) bħala terapiji tal-bidu ma' daww ta' diuretici thiazide, chlorthalidone 12.5-25 mg/kuljum fi pressjoni għolja minn hafifa sa moderata.

Total ta' 33,357 pazjent bi pressjoni għolja li kellhom 55 sena jew aktar kienu randomised u ġew segwiti għal medja ta' 4.9 snin. Il-pazjenti kellhom mill-anqas fattur ta' riskju addizzjonali ieħor għal mard koronarju tal-qalb li kien jinkludi infart mijokardijaku jew puplesija qabel (>6 xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju) jew dokumentazzjoni ta' mard kardjovaskulari aterosklerotiku ieħor (total 51.5%), dijabete tat-tip 2 (36.1%), kolesterol b'lipoproteina ta' densità għolja <35 mg/dl jew <0.906 mmol/l (11.6%), ipertrofija tal-ventrikulu tax-xellug minn dijanjosi b'elettrokardjogramma jew elettrokardjografija (20.9%), tipjip attwali ta' sigaretti (21.9%).

It-tragward finali primarju kien tahlita ta' mard tal-qalb koronarju fatali jew infart mijokardijaku mhux fatali. Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fit-tragward finali primarju fil-proporzjon bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone mar-riskju (RR) 0.98 95% CI (0.90-1.07) $p=0.65$. Fost it-tragwardi finali sekondarji, l-inċidenza ta' insuffiċjenza tal-qalb (komponent ta' tahlita komposta ta' tragward finali kardjovaskulari) kienet oghla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' amlodipine meta mqabbla mal-grupp ta' chlorthalidone (10.2% vs 7.7%, RR 1.38, 95% CI [1.25-1.52] $p<0.001$). Madankollu, ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti fil-mortalità minn kull kawża bejn terapija bbażata fuq amlodipine u terapija bbażata fuq chlorthalidone RR 0.96 95% CI [0.89-1.02] $p=0.20$.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Rasilmlo f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fi pressjoni għolja naturali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Aliskiren

Assorbiment

Wara assorbiment orali, il-konċentrazzjonijiet ta' aliskiren fil-plażma laħqu l-quċċata wara 1-3 sigħat. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' aliskiren hija madwar 2-3%. Ikliet b'kontenut għoli ta' xaħam inaqqsu is- C_{max} b'85% u l-AUC b'70%. Fi stadju stabbli ikliet b'kontenut baxx ta' xaħam inaqqsu s- C_{max} b'76% u l-AUC_{0-tau} b'67% f'pazjenti bi pressjoni għolja. Konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fess jintlaħqu fi żmien 5-7 ijiem wara li jingħata darba kuljum u l-livelli ta' stat fess huma madwar darbtejn oghla minn daww li jintlaħqu bl-ewwel doża.

Trasportaturi

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku instab li MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) hija s-sistema ta' effluss li hi l-aktar involuta fl-assorbiment mill-imsaren u t-tnehhija mill-marrara ta' aliskiren.

Distribuzzjoni

Wara li jingħata minn ġol-vina, il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni fi stat fess hija madwar 135 litru, li jindika li aliskiren jinfirx b'mod estensiv fl-ispazju ekstravaskulari. Ir-rabta mal-proteini fil-plażma ta' aliskiren hija moderata (47-51%) u ma tiddependix fuq il-konċentrazzjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Il-medja tal-half-life hija madwar 40 siegħa (medda bejn 34-41 siegħa). Aliskiren il-biċċa l-kbira jiġi eliminat bħala kompost kimiku mhux mibdul fl-ippurgar (78%). Madwar 1.4% tad-doża orali totali tiġi metabolizzata. L-enzima responsabbli għal dan il-metaboliżmu hija CYP3A4. Madwar 0.6% tad-doża tiġi rkuprata mill-awrina wara doża li tingħata mill-ħalq. Wara l-ġhotja minn ġol-vina, it-tnehhija medja mill-plażma hija madwar 9 l/siegħa.

Linearità

L-esponiment għal aliskiren żdied b'mod aktar minn proporzjonali għaż-żieda fid-doża. Wara li tinghata doża wahda fil-medda ta' doži bejn 75 u 600 mg, meta d-doża tiġi rduppjata jkun hemm żieda ta' ~2.3 u 2.6 drabi fl-AUC u $s-C_{max}$ rispettivament. Fi stat fiss in-nuqqas ta' linearità tista' tkun tidher aktar. Mekkanizmi responsabbli għad-devjazzjoni mill-linearità ma għewx identifikati. Mekkanizmu possibbli huwa s-saturazzjoni tat-trasportaturi fis-sit tal-assorbiment jew fir-rotta ta' tneħhija mill-fwied u mill-marrara.

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju farmakokinetiku ta' kura b'aliskiren f'39 pazjent pedjatriku bi pressjoni għolja, fl-età ta' bejn 6 snin sa 17-il sena, li ngħataw doži ta' 2 mg/kg jew 6 mg/kg ta' aliskiren kuljum bħala bçejjec żgħar (3.125 mg/pillola), il-parametri farmakokinetiċi kienu jixbhu lil daww fl-adulti. Ir-riżultati ta' dan l-istudju ma ssuġġerewx li l-età, il-piż tal-ġisem jew is-sess għandhom xi effett sinifikanti fuq l-esponiment sistemiku ta' aliskiren (ara sezzjoni 4.2).

Ir-riżultati minn studju tat-tessut tal-bniedem MDR1 in vitro ssuġġerew mudell ta' maturazzjoni tat-trasportaturi MDR1 (P-gp) dipendenti fuq l-età u t-tessuti. Ġiet osservata varjabbiltà inter-individwali għolja ta' livelli ta' espressjoni tal-mRNA (sa 600 darba). L-espressjoni epatika MDR1 mRNA kienet statistikament ferm aktar baxxa f'kampjuni li ttiehdu minn feti, trabi tat-twelid u tfal żgħar sal-età ta' 23 xahar.

L-età li fiha s-sistema li tittrasporta ssir matura ma tistax tiġi stabbilita. Hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren fi tfal b'sistema immatura ta' MDR1 (P-gp) (ara "Trasportaturi" aktar 'il fuq u sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.3).

Amlodipine

Assorbiment

Wara li jittiehdu mill-halq doži terapewtiċi ta' amlodipine wahdu, il-konċentrazzjonijiet ta' amlodipine fil-plażma jilhqqu l-quċċata tagħhom f'6-12-il siegħa. Il-biodisponibilità assoluta kienet stmata bejn 64% u 80%. Il-biodisponibilità ta' amlodipine mhijiex effettwata mill-ikel.

Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni huwa madwar 21 l/kg. Studji *in vitro* b'amlodipine wrew li madwar 97.5% tal-amlodipine li jkun qed jiċċirkola jintrabat mal-proteini tal-plażma.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Amlodipine huwa metabolizzat b'mod estensiv (madwar 90%) fil-fwied għal metaboli inattivi, b'10% tas-sustanza oriġinali u 60% tal-metaboliti jitneħħew mal-awrina.

L-eliminazzjoni ta' amlodipine mill-plażma tinqasam f'żewġ fażijiet, b'half life ta' eliminazzjoni terminali ta' madwar 30 sa 50 siegħa. Livelli fil-plażma jilhqqu stat fiss wara l-għotja kontinwa ta' 7-8-ijiem.

Linearità

Amlodipine juri farmakokinetika lineari fil-medda tad-doża terapewtika ta' bejn 5 mg u 10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Wara għoti ta' Rasilamlo mill-halq, il-hin tal-ogħla konċentrazzjoni medjana fil-plażma kien f'medda ta' 3 sigħat għal aliskiren u 8 sigħat għal amlodipine. Ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' Rasilamlo waqt is-sawm jixbhu lil daww ta' aliskiren u amlodipine meta dawn jinghataw bħala terapiji waħedhom. Għal Rasillamlo, ma sarx studju tal-bioekwivalenza taħt kundizzjonijiet ta' ikel hafif.

Ir-riżultati minn studju dwar l-effett tal-ikel bl-użu ta' ikla standard b'kontenut għoli ta' xaham mal-pillola b'tahlita fissa ta' 300 mg/10 mg urew li l-ikel naqqas ir-rata u l-grad ta' assorbiment ta' aliskiren mill-pillola tat-tahlita fissa b'effett li fil-kobor jixbah dak ta' aliskiren meta jinghata wahdu. B'mod konsistenti mal-formulazzjoni tal-medicina wahedha, l-ikel ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' amlodipine fil-pillola b'tahlita fissa.

Karatteristiċi f'pazjenti

Aliskiren

Aliskiren huwa kura effettiva kontra l-pressjoni għolja li tinghata darba kuljum f'pazjenti adulti, ikun x'ikun is-sess, l-età, l-indiċi tal-massa tal-gisem u l-etnicità.

L-AUC huwa 50% oghla fl-anzjani (>65 sena) milli f'individwi żgħażaġh. Is-sess, piz u etnicità m'għandhomx influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' aliskiren.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren kienet evalwata f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza renali. AUC u C_{max} relattivi ta' aliskiren f'individwi b'indeboliment renali kellhom medda ta' bejn 0.8 sa darbtejn il-livelli f'individwi b'saħħithom wara li nġhatat doża wahda u fi stat fiss. Dawn il-bidliet li deheru, madankollu, ma kinux jikkorrelataw mas-severità tal-indeboliment renali. Mhux meħtieġ bdil tad-doża tal-bidu ta' aliskiren f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif għal moderat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). Aliskiren mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment renali sever (rata tal-filtrazzjoni fil-glomeruli (GFR) <30 ml/min/1.73 m²).

Il-farmakokinetiċi ta' aliskiren kienu evalwati f'pazjenti b'mard renali fl-aħħar stadju mogħtija l-emodijalisi. L-ġhoti ta' doża wahda ta' 300 mg aliskiren kienet assoċjata ma' tibdiliet baxxi tal-farmakokinetiċi ta' aliskiren (bidla fis- C_{max} ta' anqas minn 1.2 drabi; żieda fil-AUC sa 1.6 drabi) mqabbel ta' pazjenti b'saħħithom imlaqqgħin. Iż-żmien meta nġhatat l-emodijalisi ma biddilx b'mod qawwi l-farmakokinetiċi ta' aliskiren f'pazjenti b'ESRD. Għaldaqstant, jekk jeħtieġ li aliskiren jinghata lil pazjenti b'ESRD li qed jinghataw l-emodijalisi, bidla fid-doża ma joffrix garanzija f'dawn il-pazjenti. Madankollu, l-użu ta' aliskiren mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi qawwi (ara sezzjoni 4.4).

Il-farmakokinetika ta' aliskiren ma nbidlitx b'mod sinifikanti f'pazjenti b'mard tal-fwied ħafif għal sever. Għalhekk, mhux meħtieġ li d-doża tal-bidu ta' aliskiren tinbidel f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal sever.

Amlodipine

Il-hin biex jintlahqu l-konċentrazzjonijiet massimi ta' amlodipine fil-plażma huwa simili fiż-żgħażaġh u fil-pazjenti anzjani. F'pazjenti anzjani, it-tneħħija ta' amlodipine għandha t-tendenza li tonqos hekk kif jiżdiedu l-AUC u l-half life tal-eliminazzjoni. Żidiet fl-AUC u fil-half-life ta' eliminazzjoni f'pazjenti b'mard tal-qalb kongestiv kienu kif mistennija għall-grupp ta' età tal-pazjenti f'dan l-istudju (ara sezzjoni 4.4).

Studju farmakokinetiku ta' popolazzjoni sar f'74 tifel u tifla bejn l-età ta' 1 u 17-il sena (b'34 pazjent bejn l-età ta' 6 u 12-il sena u 28 pazjent bejn l-età ta' 13 u 17-il sena) li kellhom pressjoni għolja u li kienu qed jiehdu amlodipine f'doża bejn 1.25 u 20 mg mogħti darba jew darbtejn kuljum. Fi tfal minn 6 sa 12-il sena u f'adolesxenti bejn l-età ta' 13-17-il sena it-tneħħija tipika wara għoti mill-halq (CL/F) kienet ta' 22.5 u 27.4 l/sieġha rispettivament fl-irġiel u 16.4 u 21.3 l/sieġha rispettivament fin-nisa. Kienet osservata varjabbiltà kbira fl-esponiment bejn l-individwi. Dejta rrapportata fi tfal ta' taħt is-6 snin hija limitata.

Il-farmakokinetika ta' amlodipine mhijiex effettwata b' mod sinifikanti mill-indeboliment renali.

Id-dejta klinika rigward l-amministrazzjoni ta' amlodipine f' pazjenti b' indeboliment epatiku hija limitata hafna. Pazjenti b' insufficjenza tal-fwied ghandhom tnehhija ta' amlodipine mnaqqsa li tirrizulta f' zieda fl-AUC ta' madwar 40-60%. Ghalhekk ghandu jkun hemm kawtela f' pazjenti b' indeboliment tal-fwied.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aliskiren

Il-potenzjal karċinogenu kien evalwat fi studju fuq firien li dam sentejn u fi studju fuq grieden transġeniċi li dam 6 xhur. Ma nstabx potenzjal karċinogenu. Każ ta' adenoma fil-kolon u każ ta' adenokarċinoma fil-musrana l-ghamja li kien registrat fi firien b' doża ta' 1,500 mg/kg/jum ma kinux statistikament sinifikanti. Ghalkemm huwa maghruf li aliskiren jista' jikkawża irritazzjoni, il-margini ta' sigurtà miksuba fil-bniedem b' doża ta' 300 mg waqt studju f' voluntiera b' sahhithom kienu meqjusa xierqa b' 9-11-il darba ibbażat fuq konċentrazzjonijiet fl-ippurgar jew 6 darbiet fuq konċentrazzjonijiet fil-mukuża meta mqabbla ma' 250 mg/kg/jum fl-istudju dwar il-karċinogeniċità fil-far.

Aliskiren kien nieqes minn kull potenzjal mutaġeniku fl-istudji dwar il-mutaġenicità *in vitro* u *in vivo*. L-essejs kienu jinkludu essejs *in vitro* f' ċelluli batteriċi u mammiferi u f' evalwazzjonijiet *in vivo* fi firien.

Studji dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva b' aliskiren ma wrew l-ebda evidenza ta' tossiċità għall-embriju/fetu jew teratoġenicità b' doži sa 600 mg/kg/jum fil-firien jew 100 mg/kg/jum fil-fniek. Il-fertilità, l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid ma kinux effettwati fil-firien b' doži sa 250 mg/kg/jum. Id-doži fil-firien u fniek kienu jipprovdu esponimenti sistemiċi ta' 1 sa 4 u 5 darbiet oghla, rispettivament, mill-ghola doża rrakkomandata fil-bniedem (300 mg).

Studji dwar is-sigurtà farmakoloġika ma wrew l-ebda effetti avversi fuq il-funzjoni tas-sistema nervuża ċentrali, respiratorja jew kardjovaskulari. Is-sejbiet waqt studji ta' tossiċità minn doži ripetuti fl-annimali kienu konsistenti mal-kapaċità għal irritazzjoni lokali li hi maghrufa jew mal-effetti farmakoloġiċi mistennija ta' aliskiren.

Studji fuq Annimali Mhux Adulti

Sar studju ta' tossiċità b' doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 8 ijiem post-partum għal 4 ġimghat b' aliskiren f' doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Ġew osservati mortalità akuta għolja (fi flit sigħat) u morbidità severa b' doża ta' 100 u 300 mg/kg/jum (għal 2.3 u 6.8 darbiet aktar mid-doża umana massima rrakkomandata (MRHD) fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b' piż ta' 60 kg) minghajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt u minghajr ma tfaċċaw sinjali jew sintomi prodromali. Bla mistenni, il-proporzjon ta' doża letali ta' 100 mg/kg/jum u l-livell bla effett ħazin osservat (NOAEL) ta' 30 mg/kg/jum irrizulta f' wiehed baxx.

Sar ukoll studju ieħor ta' tossiċità b' doża ripetuta fuq firien mhux adulti ta' 14-il jum post-partum għal 8 ġimghat b' aliskiren f' doża ta' 30, 100 jew 300 mg/kg/jum. Giet osservata mortalità mdewma meta nġatat doża ta' 300 mg/kg/jum (għal 8.5 darbiet aktar mill-MRHD fuq bażi ta' mg/m² li tassumi pazjent adult b' piż ta' 60 kg) minghajr ma giet stabbilita l-kawża tal-mewt.

Fir-rigward tal-firien mhux adulti li baqghu hajjin, ma gie osservat ebda effett fuq il-prestazzjoni riproduttiva jew l-imġiba tagħhom.

L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma (AUC) f' firien fl-età ta' 8 ijiem kien kważi 4 darbiet oghla minn dak f' firien fl-età ta' 14-il jum li nġataw doża ta' 100 mg/kg/jum. L-esponiment ta' aliskiren fil-plażma f' firien fl-età ta' 14-il jum kien bejn 85 u 387 oghla minn dak f' firien adulti fl-età ta' 64 jum.

Sar studju b'doża wahda fuq firien mhux adulti fl-età ta' 14, 21, 24, 28, 31 jew 36 jum post-partum. Ma giet osservata ebda mortalità jew tossiċità sinjifikanti. L-esponiment fil-plażma kien madwar 100 oghla f'firien fl-età ta' 14-il jum u 3 darbiet oghla f'firien fl-età ta' 21 jum meta mqabbel ma' firien adulti.

Sar studju mekkanistiku sabiex jinvestiga r-relazzjoni bejn l-età, l-esponiment ta' aliskiren u l-maturazzjoni tal-espressjoni ta' MDR1 u OATP2 fil-firien. Ir-risultati wrew li l-bidliet fl-iżvilupp tal-esponiment ta' aliskiren ikkorrelaw mal-ontogenija tal-maturazzjoni tat-trasportaturi fil-jejunum (il-parti ta' bejn id-duwodenu u l-ilju), fil-fwied, fil-kliewi u fil-mohh.

Il-farmakokinetika ta' aliskiren giet evalwata f'firien fl-età ta' bejn 8 u 28 jum wara l-injezzjoni fil-vini ta' aliskiren f'doża ta' 3 mg/kg. It-tnehhija ta' aliskiren żdiedet b'mod li huwa dipendenti fuq l-età. It-tnehhija f'firien fl-età ta' 8 ijiem jew 14-il jum kienet simili, izda f'dawn l-etajiet, it-tnehhija kienet biss madwar 23% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 21 jum u 16% tat-tnehhija f'firien fl-età ta' 28 jum.

Dawn l-istudji jindikaw li l-esponiment eċċessiv għal aliskiren (>400 darba oghla f'firien fl-età ta' 8 ijiem meta mqabbel ma' firien adulti) u t-tossiċità akuta għolja f'firien mhux adulti jiġu kkawżati minn MDR1 immatura, li tissuġġerixxi li f'pazjenti pedjatriċi b'MDR1 immatura, hemm potenzjal ta' esponiment eċċessiv għal aliskiren (ara sezzjonijiet 4.2, 4.3 u 5.2).

Amlodipine

Dejta dwar sigurtà għal amlodipine hija stabbilita tajjeb kemm b'mod kliniku kif ukoll mhux kliniku.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

L-istudji riproduttivi fuq il-firien u l-ġrieden urew ittardjar fid-data tat-twelid, żieda fil-hin tal-hlas u tnaqqis fir-rata ta' sopravivenza tal-frieħ b'doži madwar 50 darba akbar mid-doża massima rakkomandata għall-bniedem fuq il-baži ta' mg/kg.

Indeboliment tal-fertilità

Ma kien hemm ebda effett fuq il-fertilità tal-firien ikkurati b'amlodipine (irġiel għal 64 ġurnata u n-nisa 14-il ġurnata qabel it-tgħammir) b'doži sa 10 mg/kg/ġurnata (8 darbiet*id-doża massima rakkomandata għall-bniedem ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²). Fi studju ieħor li sar fuq il-firien fejn firien maskili kienu kkurati b'amlodipine besilate għal 30 jum b'doża komparabbli għad-doża umana fuq baži ta' mg/kg, kien hemm tnaqqis fl-ormon li jstimula l-follikoli fil-plażma u testosterone, kif ukoll tnaqqis fid-densità tal-isperma u fin-numru ta' spermatis maturi u fiċ-ċelloli ta' Sertoli.

Karċinoġenesi, mutaġenesi

Il-firien u l-ġrieden ikkurati b'amlodipine fid-dieta għal sentejn, f'koncentrazzjonijiet ikkalkulati biex jagħtu livelli ta' dożaġġ kuljum ta' 0.5, 1.25, u 2.5 mg/kg/ġurnata ma wrew l-ebda evidenza ta' karċinoġeniċità. L-ogħla doża (għall-ġrieden, simili għal, u għall-firien id-doppju* tad-doża klinika massima rakkomandata ta' 10 mg fuq baži ta' mg/m²) kienet simili għad-doża massima ttollerata għall-ġrieden izda mhux għall-firien.

Studji dwar il-mutaġeniċità ma żvelaw ebda effett relatat mal-prodott mediċinali fil-livelli tal-ġeni jew tal-kromosomi.

* Ibbażat fuq piż tal-pazjent ta' 50 kg

Rasilamlo

Studji ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina wrew li t-taħlita ta' aliskiren u amlodipine kienet ittolerata tajjeb fil-firien. Is-sejbiet minn studji ta' tossiċità ta' ġimagħtejn u 13-il ġimgha fil-firien wara għoti mill-halq kienu konsistenti ma' daww ta' aliskiren u amlodipine meta ż-żewġ sustanzi attivi ngħataw waħedhom. Ma kien hemm l-ebda tossiċitajiet godda jew żieda fil-qawwa tat-tossiċitajiet li kienu assoċjati mal-komponent il-wieħed jew l-ieħor.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Crospovidone
Povidone
Magnesium stearate
Silica colloidal anhydrous

Kisja

Hypromellose
Macrogol
Talc
Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibblitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Folji PVC/PCTFE - Alu:
18-il xahar

Folji PA/Alu/PVC - Alu:
18-il xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji kalendarju PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wieħed li fih 14, 28, 56, 98 pillola
Pakketti b'ħafna li fihom 280 pillola (20 pakkett b'14)

Folji PVC/polychlorotrifluoroethylene (PCTFE) - Alu:
Pakkett wieħed li fih 30, 90 pillola
Pakkett b'dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 56x1 pillola
Pakketti b'ħafna ta' dozi waħdiet (folja mtaqqba biex tinqata' doża waħda) li fihom 98x1 pillola
(2 pakketti ta' 49x1)

Folji kalendarju PA/Alu/PVC – Alu:
Pakkett wieħed li fih 14, 28, 56 tablets
Pakketti b'ħafna li fihom 98 pillola (2 pakketti b'49) u 280 pillola (20 pakkett b'14)

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet jew tal-qawwiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/043-056

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 t'April 2011
Data tal-aħħar tiġdid:

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' PAKKETT B'WIEHED/KARTUNA TA' PAKKETT B'DOŻI WAHDIET
(folja mtaqqba biex tinqata' doża wahda)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56x1 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/001	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 pillola (folji b' dozi wahdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/005	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 49 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 49x1 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 20 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 14-il pillola.
M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/013

EU/1/11/686/008

EU/1/11/686/009

EU/1/11/686/014

98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)

98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)

280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)

280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett b'hafna fih 98 (2 pakketti b'49) pillola.

Pakkett b'hafna fih 280 (20 pakketti b'14) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/013	98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

FOLJI KALENDARJU BISS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI TA' DOŻA WAHDA MTAQQBIN (PCTFE)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' PAKKETT B'WIEHED/KARTUNA TA' PAKKETT B'DOŽI WAHDIET
(folja mtaqqba biex tinqata' doża wahda)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56x1 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/015	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 pillola (folji b' dozi wahdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/019	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/10 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 49 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 49x1 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 20 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 14-il pillola.
M'ghandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/027	98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 150 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett b'hafna fih 98 (2 pakketti b'49) pillola.

Pakkett b'hafna fih 280 (20 pakketti b'14) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/027	98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

FOLJI KALENDARJU BISS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI TA' DOŻA WAHDA MTAQQBIN (PCTFE)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' PAKKETT B'WIEHED/KARTUNA TA' PAKKETT B'DOŽI WAHDIET
(folja mtaqqba biex tinqata' doża wahda)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56x1 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/029	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 pillola (folji b' dożi wahdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/033	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 49 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 49x1 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fih 20 pakketti, li kull wieħed minnhom fih 14-il pillola.
M'ghandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/041	98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett b'hafna fih 98 (2 pakketti b'49) pillola.
Pakkett b'hafna fih 280 (20 pakketti b'14) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/041	98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 pillola (2x49x1, folji b'dożi wahdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

FOLJI KALENDARJU BISS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI TA' DOŻA WAHDA MTAQQBIN (PCTFE)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA TA' PAKKETT B'WIEHED/KARTUNA TA' PAKKETT B'DOŽI WAHDIET
(folja mtaqqba biex tinqata' doża wahda)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

14-il pillola
28 pillola
30 pillola
56 pillola
56x1 pillola
90 pillola
98 pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/043	14-il pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 pillola (folji PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 pillola (folji b' dożi wahdiet PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/047	90 pillola (folji PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 pillola (folji PVC/PCTFE)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/10 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TAN-NOFS TA' PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pilloli miksijin b'rita

Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 49 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 2 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 49x1 pillola.
Jagħmel parti minn pakkett b'hafna li fiha 20 pakketti, li kull wieħed minnhom fiha 14-il pillola.
M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)

98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)

280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)

280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT B'HAFNA (INKLUŻ IL-KAXXA Ċ-ĊELESTI)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 300 mg aliskiren (bħala aliskiren hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bħala amlodipine besylate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pilloli miksijin b'rita

Pakkett b'hafna fih 98 (2 pakketti b'49) pillola.

Pakkett b'hafna fih 280 (20 pakketti b'14) pillola.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/686/055
EU/1/11/686/050
EU/1/11/686/051
EU/1/11/686/056

98 pillola (2x49, folji PA/Alu/PVC)
98 pillola (2x49x1, folji b'dożi waħdiet PVC/PCTFE)
280 pillola (20x14, folji PVC/PCTFE)
280 pillola (20x14, folji PA/Alu/PVC)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJI (PVC/PCTFE JEW PA/Alu/PVC)

FOLJI KALENDARJU BISS

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

It-Tnejn

It-Tlieta

L-Erbgha

Il-Hamis

Il-Gimgha

Is-Sibt

Il-Hadd

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI FOLJI TA' DOŻA WAHDA MTAQQBIN (PCTFE)
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli
Aliskiren/amlodipine

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Novartis Europharm Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rasilamlo 150 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Rasilamlo 150 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Rasilamlo 300 mg/5 mg pilloli miksijin b'rita
Rasilamlo 300 mg/10 mg pilloli miksijin b'rita
Aliskiren/amlodipine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rasilamlo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rasilamlo
3. Kif għandek tiehu Rasilamlo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Rasilamlo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rasilamlo u għalxiex jintuża

X'inhum Rasilamlo

Rasilamlo fih żewġ sustanzi attivi, imsejha aliskiren u amlodipine. Iż-żewġ sustanzi jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja.

Aliskiren huwa inibitur ta' renin. Huwa jnaqqas l-ammont ta' angiotensin II li l-gisem jista' jagħmel. Angiotensin II jikkawża tagħfis fl-arterji u fil-vini, li jżid il-pressjoni. It-tnaqqis fl-ammont ta' angiotensin II jhalli l-arterji u l-vini jintrehew; dan ibaxxi l-pressjoni.

Amlodipine jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħruf bħala imblokkaturi tal-kanali tal-calcium, li jgħinu biex jikkontrollaw il-pressjoni għolja. Amlodipine jgħiegħel l-arterji u l-vini jitwessgħu u jintrehew, b'hekk titbaxxa l-pressjoni.

Pressjoni tad-demem għolja żżid l-ammont ta' xogħol fuq il-qalb u l-arterji. Jekk dan idum għal żmien twil, jista' jagħmel il-ħsara fil-vini tad-demem fil-moħħ, qalb u kliewi, u jista' jikkawża puplesija, insuffiċjenza tal-qalb, attakk tal-qalb jew insuffiċjenza tal-kliewi. Billi tbaxxi l-pressjoni tad-demem għal-livelli normali jitnaqqas ir-riskju li tiżviluppa dawn id-disturbi.

Għalxiex jintuża Rasilamlo

Rasilamlo (il-qawwiet kollha) jintuża biex jikkura pressjoni għolja f'pazjenti adulti li l-pressjoni tagħhom ma tkunx ikkontrollata biżżejjed b'aliskiren jew b'amlodipine waħdu.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rasilamlo

Tihux Rasilamlo

- jekk inti allergiku għal aliskiren jew għal amlodipine, għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6) jew għal medicini miksubin minn dihydropyridine oħrajn (magħrufin bħala imblokkaturi tal-kanali tal-calcium).
- jekk garrabt dawn il-forom ta' angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibla', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn, xofftejn u/jew l-ilsien):
 - angjoedima meta ħadt aliskiren
 - angjoedima ereditarja
 - angjoedima mingħajr l-ebda kawża magħrufa
- jekk għandek bejn tliet xhur u disa' xhur tqala
- jekk qed tiehu kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini li ġejjin
 - ciclosporin (medicina li tintuża f'każ ta' trapijant sabiex jiġi evitat li l-organu jiġi riġettat jew għal kundizzjonijiet oħra, eż. artrite reumatojde jew dermatite atopika)
 - itraconazole (medicina wżata biex tikkura infezzjonijiet tal-fungu)
 - quinidine (medicina li tintuża biex ttranga r-ritmu tal-qalb)
- jekk għandek id-dijabete jew funzjoni indebolita tal-kliwi u qed tiġi kkurat b'xi waħda minn dawn iż-żewġ klassijiet ta' medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmi għolja:
 - inibitur tal-enzima li tikkonverti angiotensin bħal enalapril, lisinopril, ramipril jew
 - imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal valsartan, telmisartan, irbesartan
- jekk il-pazjent ikollu età ta' inqas minn sentejn
- jekk għandek pressjoni tad-demmi baxxa ħafna
- jekk qed tbatu minn xokk, inkluż xokk kardjoġeniku
- jekk għandek tidjiq tal-valv aortiku tal-qalb (stenozi aortika)
- jekk għandek insuffiċjenza tal-qalb wara attakk tal-qalb akut

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, tihux Rasilamlo u kellem lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Rasilamlo:

- jekk inti qed issofri minn rimettar jew dijarea jew jekk inti qed tiehu diuretika (medicina biex iżżid l-ammont ta' awrina li inti tagħmel)
- jekk diġà kellek angjoedima (tbatija biex tiehu n-nifs jew biex tibla', jew nefha tal-wiċċ, idejn u saqajn, għajnejn, xufftejn u/jew l-ilsien). Jekk dan jiġri, waqqaf Rasilamlo u kkuntattja lit-tabib tiegħek
- jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-klassijiet ta' medicini li ġejjin li jintużaw għal kura ta' pressjoni tad-demmi għolja:
 - inibitur tal-enzima li tikkonverti angiotensin bħal enalapril, lisinopril, ramipril jew
 - imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II bħal valsartan, telmisartan, irbesartan
- jekk inti għandek id-dijabete (zokkor għoli fid-demmi)
- jekk inti ssofri minn problemi tal-qalb
- jekk inti qiegħed fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ
- jekk il-fluss tal-awrina tiegħek naqas b'mod evidenti għal 24 siegħa jew aktar u/jew għandek problemi serji fil-kliwi (eż. teħtieġ id-dijalisi) jew l-arterji li jissupplixxu d-demmi lejn il-kliwi huma doġoq jew imblukkati
- jekk għandek indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi, it-tabib tiegħek jikkunsidra sew jekk Rasilamlo huwiex xieraq għalik, u jista' jiddeċiedi li jissorveljak mill-qrib
- jekk inti ssofri minn problemi fil-fwied (indeboliment fil-funzjoni tal-fwied)
- jekk għandek stenozi arterjali renali (tidjiq tal-vini tad-demmi għal waħda miż-żewġ kliwi)
- jekk għandek insuffiċjenza kongestiva tal-qalb serja (tip ta' mard tal-qalb fejn il-qalb ma tistax tippompja biżżejjed demmi madwar il-ġisem)

It-tabib tieghek jista' jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tieghek, il-pressjoni tad-demem, u l-ammont ta' elettroliti (eż. potassium) fid-demem tieghek f'intervalli regolari.

Ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestatura "Tihux Rasilamlo".

Tfal u adolexxenti

Rasilamlo għandu jintuża fl-adulti.

Rasilamlo ma għandux jintuża fi tfal mit-twelid sal-età ta' inqas minn sentejn. Huwa ma għandux jintuża fi tfal fl-età ta' minn sentejn sa inqas minn 6 snin u mhuwiex irrakkomandat li jintuża fi tfal u adolexxenti fl-età ta' minn 6 snin sa inqas minn 18-il sena.

Persuni anzjani

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti ta' etajiet minn 65 sena 'l fuq, id-doża ta' 300 mg ta' aliskiren ma turi l-ebda benefiċċju ieħor b'risq it-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem imqabbel mad-doża ta' 150 mg.

Mediċini ohra u Rasilamlo

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

Għid lit-tabib tieghek jekk inti qed tuża il-mediċini li ġejjin:

- imblokkatur tar-riċetturi ta' angiotensin II jew inibitur tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ara wkoll l-informazzjoni taht l-intestaturi "Tihux Rasilamlo" u "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- mediċini li jintużaw biex ibaxxu l-pressjoni, diuretici (mediċini li jżidu l-ammont ta' awrina li inti tagħmel), speċjalment mediċini li ma jtiflufx il-potassium, supplimenti tal-potassium, sostituti tal-melħ li fihom il-potassium, jew heparin
- ketoconazole, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet bil-fungu
- verapamil, mediċina li tintuża biex tbaxxi l-pressjoni għolja, biex tirrangja r-ritmu tal-qalb jew għall-kura ta' angina pectoris.
- clarithromycin, telithromycin, erythromycin li huma antibijotici li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet
- amiodarone, mediċina li tintuża biex tikkura ritmu tal-qalb mhux normali
- atorvastatin, mediċina li tintuża biex tikkura kolesterol għoli
- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex iżżid l-ammont tal-awrina li inti tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha)
- antiepilettici (eż. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, fosphenytoin, primidone)
- rifampicin, mediċina li tintuża biex tilqa' kontra jew tikkura infezzjonijiet
- St. John's wort (hypericum perforatum), mediċina tal-ħxejjex li tintuża biex ittejjeb il-burdata
- ċerti tipi ta' mediċini li jtaffu l-uġiħ msejha mediċini antiinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs) (jintużaw b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena)
- diltiazem, mediċina li tintuża biex tikkura probelmi fil-qalb
- ritonavir, mediċina li tintuża biex tikkura infezzjoni b'virus

It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jibdillek id-doża u/jew jiehu prekawzjonijiet ohra jekk inti qed tiehu wahda minn dawn il-mediċini li ġejjin:

- furosemide jew torasemide, mediċini li jagħmlu parti minn dawm magħrufin bħala diuretici, li jintużaw biex jżied l-ammont ta' awrina li tagħmel u jintużaw ukoll biex jikkuraw ċertu tip ta' problema tal-qalb (insuffiċjenza tal-qalb) jew edima (nefha)
- xi mediċini li jintużaw biex jikkuraw infezzjonijiet, bħal ma hu ketoconazole

Rasilamlo ma' ikel u xorb

Għandek tevita li tiehu din il-mediċina mal-meraq tal-frott u/jew xarbiet li fihom estratti mill-pjanti (inkluż tejjiet tal-ħxejjex).

Tqala

Tihux din il-medicina jekk hriġt tqila (ara sezzjoni Tihux Rasilamlo). Jekk tohroġ tqila inti u tiehu din il-medicina, ieqaf hudha minnufih u kellem lit-tabib tieghek. Jekk tahseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tiehu din il-medicina. It-tabib tieghek normalment javzak biex tieqaf tiehu Rasilamlo qabel ma tohroġ tqila u se jaghtik parir biex tiehu medicina ohra minflok Rasilamlo. Rasilamlo mhux irrakkomandat fil-bidu tat-tqala, u m'ghandux jittiehed meta jkollok aktar minn 3 xhur tqala, minhabba li jista' jagħmel hsara serja lit-tarbija tieghek jekk jintuza wara t-tielet xahar tat-tqala.

Treddigh

Ghid lit-tabib tieghek jekk qed tredda' jew se tibda tredda' dalwaqt. Rasilamlo mhuwiex irrakkomandat għal ommijiet li qed iredgħu u t-tabib jista' jagħzel kura ohra għalik jekk inti tixtieq tredda', speċjalment meta t-tarbija tieghek tkun għadha titwield, jew tkun twieldet qabel iż-żmien.

Sewqan u thaddim ta' magni

Amlodipine, wiehed mis-sustanzi attivi f'Rasilamlo, jista' jgegħlek thossok sturdut u bi nġhas. Jekk inti thoss dan is-sintomu, issuqx u tużax għodod jew magni.

3. Kif għandek tiehu Rasilamlo

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek u m'għandekx tiehu aktar mid-doża rrakkomandata. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża tas-soltu ta' Rasilamlo hija pillola waħda kuljum.

L-effett fuq il-persjoni jidher fi żmien ġimgha u l-effett massimu jintlaħaq f'madwar 4 ġimghat. Jekk il-persjoni tieghek ma tkunx ikkontrollata wara 4 sa 6 ġimghat, it-tabib tieghek jista' jagħgustalek id-doża.

Kif għandu jingħata

Ibla' l-pillola shiha ma' xi ftit ilma. Għandek tiehu din il-medicina ma' ikla hafifa darba kuljum, l-ahjar fl-istess hin kuljum. Għandek tevita li tiehu din il-medicina mal-meraq tal-frott u/jew ma' xarbiet li fihom estratti mill-pjanta (inkluż tejiet tal-ħxejjex). Matul it-trattament, it-tabib tieghek jista' jagħgusta d-doża tieghek skont ir-reazzjoni tal-persjoni tad-demmm tieghek.

Jekk tiehu Rasilamlo aktar milli suppost

Jekk bi żball hadt wisq pilloli Rasilamlo, kellem lit-tabib tieghek minnufih. Jista' jkollok bżonn attenzjoni medika.

Jekk tinsa tiehu Rasilamlo

Jekk tinsa tiehu doża ta' din il-medicina, hudha hekk kif tiftakar u mbagħad hu d-doża li jmissek fil-hin tas-soltu. Jekk tiftakar id-doża minsija l-ghada, għandek semplicement tiehu l-pillola li jkun imissek fil-hin tas-soltu. **M'għandekx** tiehu doża doppja (żewġ pilloli f'daqqa) biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

Tiqafx tiehu din il-medicina, anki jekk tkun qed thossok tajjeb/tajba sakemm it-tabib tieghek ma jgħidlekx biex tagħmel dan.

Nies li jkolhom il-persjoni tad-demmm għolja hafna drabi ma jinnutaw l-ebda sinjal tal-problema. Hafna nies iħossuhom normali. Huwa importanti hafna li tiehu din il-medicina eżattament kif jgħidlek it-tabib tieghek sabiex tikseb l-aqwa riżultati u tnaqqas ir-riskju li jkollok effetti sekondarji. Żomm l-appuntamenti mat-tabib tieghek anki jekk tkun qed thossok tajjeb.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hass hazin u/jew sturdament jew mejt marbuta ma' pressjoni baxxa jistghu jsehhu fil-bidu tal-kura b'Rasilamlo. Jekk thoss dawn, ghid lit-tabib tieghek, **minnufih**.

Bhal ma jghodd ghall-kwalunkwe tahlita ta' zewg sustanzi attivi, effetti sekondarji assocjati ma' kull komponent individwali ma jistghux jigu eskluzi. Ir-reazzjonijiet avversi rappurtati qabel b'wiehed jew biz-zewg sustanzi attivi (aliskiren u amlodipine) ta' Rasilamlo u elenkati taht jistghu jsehhu b'Rasilamlo.

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi:

Xi pazjenti esperjenzaw dawn l-effetti sekondarji gravi. **Jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ghejjin, kellem lit-tabib tieghek minnufih:**

- Reazzjonijiet serji fil-gilda (nekrolizi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet fil-mukuza tal-halq - hmura fil-gilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-halq, tqaxxir tal-gilda, deni) *(mhux komuni: jistghu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh)*.
- Reazzjoni allergika serja b'sintomi bhalma huma raxx, hakk, nefha fil-wicc jew fix-xofftejn jew fl-ilsien, diffikulta' biex tiehu n-nifs, sturdament *(rari: jistghu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh)*.
- Dardir, nuqqas ta' aptit, awrina ta' lewn skur jew il-gilda u l-ghajnejn jisfaru (jistghu jkunu sinjali ta' disturb fil-fwied) *(frekwenza mhux maghrufa)*.

Effetti sekondarji ohra jistghu jinkludu:

Komuni (jistghu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 10 min-nies):

- pressjoni baxxa
- nefha, inkluz nefha fl-idejn, ghekiesi jew saqajn (edima periferali),
- dijarea
- ugigh fil-gogi (artralgja)
- livell gholi ta' potassium fid-demm
- sturdament
- nghas
- ugigh ta' ras
- fwawar
- ugigh fl-addome
- nawsjja
- gheja
- palpitazzjonijiet (thoss it-tahbita tal-qalb tieghek)

Mhux komuni (jistghu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 100 ruh):

- raxx tal-gilda (dan jista' jkun sinjali ta' reazzjonijiet allergici jew angjoedima – ara l-effetti sekondarji "Rari" hawn taht)
- problemi bil-kliewi li jinkludu indeboliment akut tal-kliewi (tnaqqis serju fl-awrina)
- reazzjonijiet serji fuq il-gilda (nekrolizi epidermali tossika u/jew reazzjonijiet mukuza fil-halq – hmura fil-gilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew il-halq, tqaxxir tal-gilda, deni)
- soghla
- hakk
- raxx (inkluz raxx bil-hakk u urtikarja)
- zieda fl-enzimi tal-fwied

- nuqqas ta' rqa
- bidliet fil-burdata (inkluz ansjetà)
- dipressjoni
- roghda
- sens ta' toghma mibdul
- tintilef minn sensik ghal gharrieda, ghal ftit hin
- tnaqqis fis-sensittività tal-ġilda
- tingiż jew titrix
- disturb fil-vista (inkluz vista doppja)
- żarżir fil-widnejn
- qtugħ ta' nifs
- imnieher inixxi
- rimettar
- skonfort fl-istonku wara ikla
- tibdil fid-drawwiet tal-ippurgar (inkluz dijarea u stitikezza)
- ħalq xott
- jaqa' x-xagħar
- rqajja' vjola fil-ġilda
- bidla fil-kulur tal-ġilda
- ħruġ eċċessiv ta' għaraq
- raxx generalizzat
- uġiġħ fil-muskoli
- bughawwieġ fil-muskoli
- uġiġħ fid-dahar
- disturb fl-għamil tal-awrina
- tghaddi l-awrina bil-lejl
- tghaddi l-awrina ta' spiss
- impotenza
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- uġiġħ fis-sider
- dgħufija
- uġiġħ
- thossok ma tiflahx
- żieda fil-piż
- tnaqqis fil-piż

Rari (jistgħu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 1,000 ruh):

- reazzjoni allergika gravi (reazzjoni anafilattika)
- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva) u angjoedima (is-sintomi tagħha jistgħu jinkludu diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra', raxx, ħakk, ħorriqija jew nefha fil-wieċċ, fl-idejn u fis-saqajn, fl-għajnejn, fix-xofftejn u/jew fl-ilsien, sturdament)
- żieda fil-livell ta' kreatinina fid-demm
- ħmura fil-ġilda (eritema)
- konfużjoni

Rari hafna (jistgħu jeffettwaw sa persuna wahda f'kull 10,000 ruh):

- livell baxx ta' ċelluli bojod fid-demm u plejtlits fid-demm
- livell għoli ta' zokkor fid-demm
- zieda fl-ebusija tal-muskoli u inabbiltà li titmattar
- sensazzjoni ta' titrix jew tingiż b'sensazzjoni ta' ħruq fis-swaba tal-idejn u tas-saqajn
- attakk tal-qalb
- taħbit irregolari tal-qalb
- infjammazzjoni tal-kanali tad-demm
- ugiġh sever fil-parti ta' fuq tal-istonku
- infjammazzjoni tal-kisja tal-istonku
- fsada mill-ħniek, sensittività jew tkabbir tal-ħniek
- infjammazzjoni tal-fwied
- test tal-funzjoni tal-fwied mhux normali
- reazzjoni fil-ġilda bi ħmura u tqaxxir fil-ġilda, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew fil-ħalq
- ġilda xotta, raxx, raxx bil-ħakk
- raxx tal-ġilda bil-ġilda taqa' qxur, qxur jew titqaxxar
- raxx, ġilda ħamra, infafet fix-xofftejn, fl-ghajnejn jew fil-ħalq, tqaxxir tal-ġilda, deni
- nefha prinċipalment tal-wieċ u tal-grizmejn
- zieda fis-sensittività tal-ġilda għax-xemx

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- sturdament b'sensazzjoni li kollox qed idur bik
- livell baxx ta' sodju fid-demm

Jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, kellew lit-tabib tiegħek. Jista' jkun li jkollok bżonn twaqqaf Rasilamlo.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rasilamlo

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rasilamlo

- Kull pillola miksiya b'rita ta' Rasilamlo 150 mg/5 mg fiha 150 mg aliskiren (bħala hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bħala besylate). Is-sustanzi l-ohra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide isfar (E172) u iron oxide aħmar (E172).

- Kull pillola miksija b'rita ta' Rasilamlo 150 mg/10 mg fiha 150 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bhala besylate). Is-sustanzi l-ohra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc u iron oxide isfar (E172).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Rasilamlo 300 mg/5 mg fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 5 mg amlodipine (bhala besylate). Is-sustanzi l-ohra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol, talc u iron oxide isfar (E172).
- Kull pillola miksija b'rita ta' Rasilamlo 300 mg/10 mg fiha 300 mg aliskiren (bhala hemifumarate) u 10 mg amlodipine (bhala besylate). Is-sustanzi l-ohra huma cellulose microcrystalline, crospovidone, povidone, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous, hypromellose, macrogol, talc u iron oxide isfar (E172).

Kif jidher Rasilamlo u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksijin b'rita Rasilamlo 150 mg/5 mg huma pilloli sofor çari, konvessi, ovali, miksijin b'rita, b'“T2” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli miksijin b'rita Rasilamlo 150 mg/10 mg huma pilloli sofor, konvessi, ovali, miksijin b'rita, b'“T7” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli miksijin b'rita Rasilamlo 300 mg/5 mg huma pilloli sofor skuri, konvessi, ovali, miksijin b'rita, b'“T11” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra.

Il-pilloli miksijin b'rita Rasilamlo 300 mg/10 mg huma pilloli miksijin b'rita sofor fil-kannella, konvessi, ovali, miksijin b'rita, b'“T12” imnaqqxa fuq naħa waħda u “NVR” fuq in-naħa l-ohra.

Rasilamlo jiġi f'pakketti li fihom 14, 28, 56 jew 98 pillola (go folji kalendarju), 30 jew 90 pillola (f'folji normali) u 56x1 pillola (bhala folji ta' doħa waħda mtaqqbin).

Huwa jiġi wkoll f'pakketti b'ħafna ta' 98 pillola (2 pakketti b'49) u 280 pillola (20 pakkett b'14) go folji kalendarju u 98x1 pillola (2 pakketti x 49x1) bhala folji ta' doħa waħda mtaqqbin.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jew il-qawwiet kollha jkunu għal skop kummerċjali f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Ir-Renju Unit

Il-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

ANNESS IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET LI JIRRAKKOMANDAW IL-
VARJAZZJONI GHAT-TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONIJIET GHAT-TQEGHID
FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Matul ir-rapportar, għadd ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina (ADRs) serji u mhux serji minn sorsi ta' dejta ta' wara t-tqegħid fis-suq rigward l-“iponatremja” qajmu tħassib li wassal għas-sottomissjoni ta' analiżi kumulattiva mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH). L-analiżi kumulattiva eżaminat 187 każ, li 57 minnhom kienu ddokumentati b'mod suffiċjenti, filwaqt li fi 8 minn dawn il-każijiet ma setgħetx tiġi eskluża relazzjoni kawżali. Fi 3 każijiet addizzjonali fejn l-iponatremja severa kienet assoċjata ma' sintomi newroloġiċi bħal edema fil-mohħ jew konfużjoni maġġuri u edema ċerebrali, lanqas ma setgħet tiġi eskluża l-kawżalità.

L-MAH issottometta analiżi b'1407 każijiet ta' “qtugħ ta' nifs”, li fi 13 minnhom kien hemm irtirar pożittiv u fi tliet każijiet kien hemm riesponiment pożittiv. Il-PRAC ikkunsidra l-każijiet ta' rtirar u riesponiment bħala informazzjoni importanti dwar ir-relazzjoni kawżali li tikkontribwixxi sabiex jiġi kkonfermat is-sinjal tas-sigurtà.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta disponibbli rigward aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide, il-PRAC kien tal-fehma li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott kienu ġustifikati. Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet li jirrakkomandaw il-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.