

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtgele, convexe, ovaalvormige tablet met schuine rand, bedrukt met “T2” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasilamlo is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of amlodipine alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilamlo is één tablet per dag.

Het antihypertensief effect wordt binnen 1 week zichtbaar en na circa 4 weken zal ongeveer het maximale effect bereikt zijn. Als de bloeddruk na een behandeling van 4 tot 6 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Rasilamlo kan toegediend worden met andere antihypertensiva met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of amlodipine

Rasilamlo 150 mg/5 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 150 mg of amlodipine 5 mg alleen.

Patiënten bij wie dosisbeperkende bijwerkingen optreden bij gebruik van een van beide componenten alleen, kunnen voor een vergelijkbare bloeddrukverlaging worden overgeschakeld op een sterkte van Rasilamlo die een lagere dosering van de betreffende component bevat.

Een individuele dosistitratie met de beide componenten kan worden aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch aangewezen en in overeenstemming met de bovenstaande dosering, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Bijzondere populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m², zie rubrieken 4.4 en 5.2). Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Gestoorde leverfunctie

Er is geen doseringsaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstig gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Rasilamlo, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder. Grote voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik bij deze patiënten. De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilamlo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rasilamlo is gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en dient niet te worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar vanwege het veiligheidsrisico veroorzaakt door een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilamlo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere van dihydropyridine afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilamlo met een ACE-remmer of een ARB is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).

- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilamlo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasilamlo kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilamlo wordt toegediend, of anderszins moet de behandeling onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die tijdens kortlopende gecontroleerde onderzoeken met Rasilamlo behandeld werden, was de incidentie van hypotensie laag (0,2%).

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd aliskiren niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasilamlo wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Gestoorde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasilamlo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasilamlo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Pediatrische patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel van geneesmiddelen. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilamlo is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar.

Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar van een farmacokinetische studie naar aliskirenbehandeling bij 39 pediatrie patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasilamlo interacties

Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden naar interacties tussen Rasilamlo en andere geneesmiddelen. Daarom wordt in deze rubriek informatie gegeven over bekende interacties tussen de individuele werkzame stoffen en andere geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van aliskiren en amlodipine aan gezonde vrijwilligers leidde voor beide componenten niet tot een significante verandering in de steady-state farmacokinetische blootstelling (AUC) en de maximumconcentratie (C_{max}).

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met Rasilamlo te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtegenwoordig aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met Rasilamlo ingenomen te worden.

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARBs of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- P-gp interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- Geneesmiddelen die invloed hebben op de serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht.

- Niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, kunnen NSAID's het antihypertensief effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voedsel*

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van aliskiren met vruchtensap of dranken met plantaardige extracten, waaronder kruidenthee, moet worden vermeden.

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.
- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-glycoproteïne referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met vruchtensap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 induceerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasilamlo voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasilamlo niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

Rasilamlo mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasilamlo is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasilamlo dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Aangezien er onvoldoende/beperkte informatie is over de uitscheiding van aliskiren en amlodipine in dierlijke of moedermelk, kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Gebruik van Rasilamlo is daarom niet aan te raden voor vrouwen die borstvoeding geven.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Rasilamlo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasilamlo.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilamlo wordt behandeld.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasilamlo is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasilamlo zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren en amlodipine. Veiligheidsinformatie voor Rasilamlo bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen voor Rasilamlo zijn hypotensie en perifeer oedeem. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasilamlo (aliskiren en amlodipine) en die zijn opgenomen in de tabel met bijwerkingen, kunnen optreden met Rasilamlo.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen die zijn waargenomen met Rasilamlo of bij monotherapie met een of beide van de twee componenten zijn opgenomen in de tabel hieronder. Voor bijwerkingen die zijn waargenomen met meer dan een component van een vaste-doseringscombinatie is de hoogste frequentie vermeld in onderstaande tabel.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties ^a , overgevoeligheidsreacties ^a
Zeer zelden	Allergische reacties ^{am}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie ^{am}
Psychische stoornissen	
Soms	Slapeloosheid ^{am} , stemmingswisselingen (inclusief angst) ^{am} , depressie ^{am}
Zelden	Verwarring ^{am}

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid ^{am} , hoofdpijn vooral bij het begin van de behandeling ^{am}
Soms	Tremor ^{am} , dysgeusie ^{am} , syncope ^{am} , hypoesthesie ^{am} , paresthesie ^{am}
Zeer zelden	Hypertonie ^{am} , perifere neuropathie ^{am}
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie) ^{am}
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus ^{am}
Niet bekend	Vertigo ^a
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid ^{a,am} , hartkloppingen ^{a,am} , perifeer oedeem ^{c,a,am*}
Zeer zelden	Myocardinfarct ^{am} , hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren) ^{am}
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger ^{am} , hypotensie ^{c,a,am}
Zeer zelden	Vasculitis ^{am}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu ^{a,am} , rinitis ^{am} , hoest ^{a,am}
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree ^a , buikpijn ^{am} , misselijkheid ^{a,am}
Soms	Overgeven ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie) ^{am} , droge mond ^{am}
Zeer zelden	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hyperplasie van het tandvlees ^{am}
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis ^{a,am} , geelzucht ^{a,am} , verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase) ^{am}
Niet bekend	Leverstoornis ^{a,**} , leverfalen ^{a,***}
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens-Johnson syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse (TEN) ^a , orale mucosale reacties ^a , huiduitslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , ontkleuring van de huid ^{am} , hyperhidrose ^{am} , exantheem ^{am}
Zelden	Angioedeem ^a , erytheem ^a
Zeer zelden	Multiform erythem ^{am} , exfoliatieve dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-syndroom ^{am} , Quincke oedeem ^{am} , photosensibiliteit ^{am}
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	Arthralgie ^{a,am} , zwelling van de enkel ^{am}
Soms	Myalgie ^{am} , spierspasmen ^{am} , rugpijn ^{am}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen ^a , nierfunctiestoornis ^a , mictiestoornis ^{am} , nycturie ^{am} , toegenomen frequentie van urineren ^{am}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie ^{am} , gynaecomastie ^{am}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid ^{am}
Soms	Pijn op de borst ^{am} , asthenie ^{am} , pijn ^{am} , malaise ^{am}
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie ^a
Soms	Verhoogde leverenzymen ^a , gewichtstoename ^{am} , gewichtsafname ^{am}
Zelden	Verlaagd haemoglobinegehalte ^a , verlaagd hematocriet ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a
Niet bekend	Hyponatriëmie ^a

^c Bijwerking waargenomen bij Rasilamlo

^a Bijwerking waargenomen bij monotherapie met aliskiren

^{am} Bijwerking waargenomen bij monotherapie met amlodipine

* Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De meest gemelde bijwerking van Rasilamlo bij klinisch onderzoek bestond uit perifeer oedeem, dat voorkwam met een frequentie lager dan of gelijk aan de frequentie bij de overeenkomende amlodipinedosis, maar hoger dan de frequentie bij aliskiren.

** Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

*** Waaronder één geval van 'fulminant leverfalen' gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasilamlo kunnen bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Bij enkele van deze patiënten was sprake van een voorgeschiedenis van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem, dat/die in sommige gevallen was/waren opgetreden na gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze angio-oedeem kunnen veroorzaken, waaronder RAAS-remmers (ACE-remmers of ARB's).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARBs.

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde verschijnselen optreden die kunnen wijzen op een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwellen van het aangezicht, de extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering bij gebruik van Rasilamlo. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij gebruik van Rasilamlo is hypotensie, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren en amlodipine.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasilamlo, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers, ATC-code: C09XA53

Rasilamlo combineert twee antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, en amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumantagonisten.

Rasilamlo

Het gebruik van combinatiebehandeling met aliskiren en amlodipine berust op het gegeven dat deze twee geneesmiddelen inwerken op verschillende maar complementaire bloeddrukregulerende systemen. Calciumkanaalblokkers verhinderen de instroom van calcium in de cellen van het gladde spierweefsel in de vaatwand en voorkomen zo het samentrekken van de cellen van het gladde spierweefsel en vasoconstrictie. Renineremmers onderdrukken de enzymactiviteit van renine en blokkeren zo de vorming van angiotensine II, de belangrijkste effector van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Angiotensine II leidt tot vasoconstrictie en reabsorptie van natrium en water. Amlodipine heeft dus een rechtstreeks remmend effect op de vasoconstrictie en vermindert de vasculaire weerstand, terwijl aliskiren, middels regulatie van de angiotensine II-productie, ook de vasoconstrictie kan remmen, maar tevens de vocht- en natriumbalans op een niveau brengt dat benodigd is voor normotensieve omstandigheden. De gecombineerde werking van aliskiren en amlodipine op deze twee centrale bloeddrukregulerende factoren (vasoconstrictie en RAAS-gemedieerde hypertensieve effecten) zorgt voor sterkere antihypertensief effecten dan gebruik van monotherapie.

Rasilamlo is bestudeerd bij verscheidene onderzoeken met groepen die de werkzame stoffen of placebo kregen en langlopende onderzoeken, waaraan in totaal 5.570 patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk van 90-109 mmHg) deelnamen.

Bij hypertensieve patiënten die niet gecontroleerd worden door de component monotherapieën, geeft een eenmaal daagse toediening van Rasilamlo een dosisafhankelijke klinisch relevante daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk.

Wanneer het wordt toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is door aliskiren of amlodipine, resulteert Rasilamlo in grotere bloeddrukdalingen na een week van behandeling dan de component monotherapieën en een bijna-maximaal effect wordt bereikt na vier weken van therapie.

Bij een onderzoek onder 820 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met aliskiren 300 mg, leidde de combinatie van aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tot een gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 18,0/13,1 mmHg; deze daling was significant sterker dan die bij monotherapie met aliskiren 300 mg. De combinatiebehandeling vertoonde ook bij een dosis van 300 mg/5 mg een statistisch significant sterkere bloeddrukverlaging dan monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een subgroep van 584 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlagingen van 7,9/4,8 mmHg en 11,7/7,7 mmHg respectievelijk voor de 300/5 mg en 300/10 mg sterktes, in vergelijking met 300 mg aliskiren (De subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in systolische bloeddruk (SBP) ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek met 847 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met amlodipine 10 mg, leidde combinatiebehandeling met aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg en 300 mg/10 mg tot een gemiddelde verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk van respectievelijk 11,0/9,0 mmHg en 14,4/11,0 mmHg; deze daling was statistisch signifikanter dan die bij monotherapie met amlodipine 10 mg. Bij een subgroep van 549 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukdalingen van 4,0/2,2 mmHg en 7,6/4,7 mmHg respectievelijk voor de 150/10 mg en 300/10 mg sterktes vergeleken met 10 mg amlodipine (de subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek, met 545 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met 5 mg amlodipine, leidde combinatiebehandeling met aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg in een grotere bloeddrukverlaging dan de patiënten die op amlodipine 5 mg bleven.

In een 8-weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele groep factoriële studie bij 1.688 gerandomiseerde patiënten met milde tot matige hypertensie, gaf behandeling met Rasilamlo bij doseringen van 150 mg/5 mg tot 300 mg/10 mg dosis-afhankelijke klinisch relevante bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/14,0 en 23,9/16,5 mmHg, ten opzichte van 15,4/10,2 mmHg voor aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg voor amlodipine 10 mg en 6,8/5,4 mmHg met placebo in een populatie van patiënten met een gemiddelde bloeddruk van 157,3/99,7 mmHg. Deze waren statistisch significant versus placebo en aliskiren voor alle doseringen. De bloeddrukdalingen met de combinatie werden gehandhaafd gedurende de gehele 24-uurs dosisinterval. In een subgroep van 1.069 patiënten, gaf Rasilamlo een gemiddelde bloeddrukdaling (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/13,6 en 24,2/17,3 mmHg (de subset van patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als het verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

De veiligheid van Rasilamlo is geëvalueerd in studies van maximaal een jaar looptijd.

Het effect van Rasilamlo op sterfte ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging is op dit moment nog niet bekend.

Rasilamlo is toegediend aan meer dan 2.800 patiënten die deelnamen aan inmiddels afgeronde klinische onderzoeken, en 372 van deze patiënten werden behandeld gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasilamlo bij doses tot 300 mg/10 mg resulteerde in een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met de incidentie bij gebruik van monotherapie met de afzonderlijke componenten. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met het geslacht, de leeftijd, de BMI, het ras of de etnische achtergrond. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op die specifiek bij gebruik van Rasilamlo voorkwamen; de bijwerkingen die optraden waren bijwerkingen waarvan bekend was dat ze kunnen voorkomen bij gebruik van de afzonderlijke monotherapieën. Bij een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 1.688 patiënten met lichte of matige hypertensie moest bij 1,7% van de patiënten uit de Rasilamlogroep en bij 1,5% van de patiënten uit de placebogroep de behandeling worden stopgezet als gevolg van een klinische bijwerking.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($<1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodellering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig $p=0,0787$). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefractie die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p -waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasilamlo remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblokkers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasilamlo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de $C_{\max}$ met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en $C_{\max}$. Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1- (P-gp-) transportermaturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1- (P-gp-)systeem (zie “Transporters” hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Na orale toediening van Rasilamlo wordt de mediane piekplasmaconcentratie voor aliskiren binnen 3 uur en voor amlodipine binnen 8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Rasilamlo komt bij nuchtere patiënten overeen met de snelheid en mate van absorptie van aliskiren en amlodipine wanneer deze als afzonderlijke monotherapieën worden toegediend. Een bio-equivalentie onderzoek onder lichte maaltijd voorwaarden is niet uitgevoerd voor Rasilamlo.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300 mg/10 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Net als het geval was bij de formulering voor monotherapie, had voedsel bij de tablet met de vaste dosiscombinatie geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren

Aliskiren is een effectieve antihypertensief behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50% hoger bij bejaarden (>65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en $C_{\max}$ van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Amlodipine

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij oudere patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de patiënt leeftijdsgroep in deze studie (zie rubriek 4.4).

Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Juveniele dierstudies

Een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 8 dagen postpartum gedurende 4 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Hoge acute mortaliteit (binnen uren) en ernstige morbiditeit werden waargenomen bij 100 en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 maal de maximaal aanbevolen humane dosering (*maximum recommended human dose*, MRHD) op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld en waarbij zich geen klachten of prodromale verschijnselen voordeden. De ratio van de letale dosering van 100 mg/kg/dag en de 'no-observed-adverse-effect-level' (NOAEL) van 30 mg/kg/dag is onverwacht laag.

Een ander toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 14 dagen postpartum gedurende 8 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Vertraagde mortaliteit werd waargenomen bij 300 mg/kg/dag (8,5 maal de MRHD op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld.

Bij de overlevende juveniele ratten werden geen effecten op gedrag of voortplanting waargenomen.

De aliskirenblootstelling in het plasma (AUC) bij ratten van 8 dagen oud was bijna 4 maal hoger dan die bij ratten van 14 dagen oud bij 100 mg/kg/dag. De aliskirenblootstelling in het plasma bij ratten van 14 dagen oud was tussen de 85 en 387 maal hoger dan die bij volwassen ratten ouder dan 64 dagen.

Een onderzoek met eenmalige dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten in de leeftijd van 14, 21, 24, 28, 31 of 36 dagen postpartum. Er werd geen mortaliteit of significante toxiciteit waargenomen. De blootstelling in het plasma was ongeveer 100 maal hoger bij ratten van 14 dagen oud en 3 maal hoger bij ratten van 21 dagen oud vergeleken met volwassen ratten.

Een mechanistische studie werd uitgevoerd om het verband tussen leeftijd, aliskirenblootstelling en de maturatie van MDR1- en OATP2-expressie bij ratten te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat ontwikkelingsveranderingen van aliskirenblootstelling correleerden met de ontogenie van transportermaturatie in jejunum, lever, nieren en hersenen.

De farmacokinetiek van aliskiren werd bepaald bij ratten in de leeftijd van 8 tot 28 dagen na intraveneuze toediening van 3 mg/kg aliskiren. De klaring van aliskiren nam op een leeftijdsafhankelijke wijze toe. De klaring bij ratten van 8 of 14 dagen oud was vergelijkbaar, maar de klaring op deze leeftijden was slechts ongeveer 23% van de klaring bij ratten van 21 dagen oud en 16% van de klaring bij ratten van 28 dagen oud.

Deze studies tonen aan dat de bovenmatige aliskirenblootstelling (>400 maal hoger bij 8 dagen oude ratten vergeleken met volwassen ratten) en de hoge acute toxiciteit bij juveniele ratten wordt veroorzaakt door immatuur MDR1. Dit wijst erop dat bij pediatrische patiënten met immatuur MDR1 er een potentieel is voor te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Rasilamlo

Preklinische veiligheidsonderzoeken hebben aangetoond dat de combinatie van aliskiren en amlodipine door ratten goed werd verdragen. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit met ratten waren consistent met de bevindingen bij gebruik van aliskiren en amlodipine bij afzonderlijke toediening van deze twee werkzame stoffen. Er was geen sprake van nieuwe toxiciteiten of toenemende ernst van toxiciteiten die in verband werden gebracht met de afzonderlijke componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Povidon

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Talk

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PCTFE – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

PA/Al/PVC – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

Multiverpakkingen met 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten

Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet

Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten

Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten) of 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/001-014

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2011

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, convexe, ovaalvormige tablet met schuine rand, bedrukt met “T7” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasilamlo is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of amlodipine alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilamlo is één tablet per dag.

Het antihypertensief effect wordt binnen 1 week zichtbaar en na circa 4 weken zal ongeveer het maximale effect bereikt zijn. Als de bloeddruk na een behandeling van 4 tot 6 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Rasilamlo kan toegediend worden met andere antihypertensiva met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of amlodipine

Rasilamlo 150 mg/10 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met amlodipine 10 mg alleen of met Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Patiënten bij wie dosisbeperkende bijwerkingen optreden bij gebruik van een van beide componenten alleen, kunnen voor een vergelijkbare bloeddrukverlaging worden overgeschakeld op een sterkte van Rasilamlo die een lagere dosering van de betreffende component bevat.

Een individuele dosistitratie met de beide componenten kan worden aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch aangewezen en in overeenstemming met de bovenstaande dosering, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Bijzondere populaties

Gestoorde nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m², zie rubrieken 4.4 en 5.2). Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Gestoorde leverfunctie

Er is geen doseringsaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstig gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Rasilamlo, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder. Grote voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik bij deze patiënten. De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilamlo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rasilamlo is gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en dient niet te worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar vanwege het veiligheidsrisico veroorzaakt door een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilamlo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere van dihydropyridine afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilamlo met een ACE-remmer of een ARB is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).

- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilamlo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderdenierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasilamlo kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilamlo wordt toegediend, of anderszins moet de behandeling onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die tijdens kortlopende gecontroleerde onderzoeken met Rasilamlo behandeld werden, was de incidentie van hypotensie laag (0,2%).

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd aliskiren niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasilamlo wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Gestoorde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasilamlo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasilamlo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Pediatrische patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel van geneesmiddelen. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilamlo is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar.

Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar van een farmacokinetische studie naar aliskirenbehandeling bij 39 pediatrie patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasilamlo interacties

Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden naar interacties tussen Rasilamlo en andere geneesmiddelen. Daarom wordt in deze rubriek informatie gegeven over bekende interacties tussen de individuele werkzame stoffen en andere geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van aliskiren en amlodipine aan gezonde vrijwilligers leidde voor beide componenten niet tot een significante verandering in de steady-state farmacokinetische blootstelling (AUC) en de maximumconcentratie (C_{max}).

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met Rasilamlo te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtegenwoordig bestanddelen aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met Rasilamlo ingenomen te worden.

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARBs of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- P-gp interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- Geneesmiddelen die invloed hebben op de serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht.

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, kunnen NSAID's het antihypertensief effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voedsel*

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van aliskiren met vruchtensap of dranken met plantaardige extracten, waaronder kruidenthee, moet worden vermeden.

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.
- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-glycoproteïne referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met vruchtensap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 induceerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasilamlo voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasilamlo niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

Rasilamlo mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasilamlo is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasilamlo dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Aangezien er onvoldoende/beperkte informatie is over de uitscheiding van aliskiren en amlodipine in dierlijke of moedermelk, kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Gebruik van Rasilamlo is daarom niet aan te raden voor vrouwen die borstvoeding geven.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Rasilamlo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasilamlo.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilamlo wordt behandeld.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasilamlo is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasilamlo zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren en amlodipine. Veiligheidsinformatie voor Rasilamlo bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen voor Rasilamlo zijn hypotensie en perifeer oedeem. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasilamlo (aliskiren en amlodipine) en die zijn opgenomen in de tabel met bijwerkingen, kunnen optreden met Rasilamlo.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen die zijn waargenomen met Rasilamlo of bij monotherapie met een of beide van de twee componenten zijn opgenomen in de tabel hieronder. Voor bijwerkingen die zijn waargenomen met meer dan een component van een vaste-doseringscombinatie is de hoogste frequentie vermeld in onderstaande tabel.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties ^a , overgevoeligheidsreacties ^a
Zeer zelden	Allergische reacties ^{am}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie ^{am}
Psychische stoornissen	
Soms	Slapeloosheid ^{am} , stemmingswisselingen (inclusief angst) ^{am} , depressie ^{am}
Zelden	Verwarring ^{am}

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid ^{am} , hoofdpijn vooral bij het begin van de behandeling ^{am}
Soms	Tremor ^{am} , dysgeusie ^{am} , syncope ^{am} , hypoesthesie ^{am} , paresthesie ^{am}
Zeer zelden	Hypertonie ^{am} , perifere neuropathie ^{am}
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie) ^{am}
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus ^{am}
Niet bekend	Vertigo ^a
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid ^{a,am} , hartkloppingen ^{a,am} , perifeer oedeem ^{c,a,am*}
Zeer zelden	Myocardinfarct ^{am} , hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren) ^{am}
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger ^{am} , hypotensie ^{c,a,am}
Zeer zelden	Vasculitis ^{am}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu ^{a,am} , rinitis ^{am} , hoest ^{a,am}
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree ^a , buikpijn ^{am} , misselijkheid ^{a,am}
Soms	Overgeven ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie) ^{am} , droge mond ^{am}
Zeer zelden	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hyperplasie van het tandvlees ^{am}
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis ^{a,am} , geelzucht ^{a,am} , verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase) ^{am}
Niet bekend	Leverstoornis ^{a,**} , leverfalen ^{a,***}
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens-Johnson syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse (TEN) ^a , orale mucosale reacties ^a , huiduitslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , ontkleuring van de huid ^{am} , hyperhidrose ^{am} , exantheem ^{am}
Zelden	Angioedeem ^a , erytheem ^a
Zeer zelden	Multiform erythem ^{am} , exfoliatieve dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-syndroom ^{am} , Quincke oedeem ^{am} , photosensibiliteit ^{am}
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	Arthralgie ^{a,am} , zwelling van de enkel ^{am}
Soms	Myalgie ^{am} , spierspasmen ^{am} , rugpijn ^{am}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen ^a , nierfunctiestoornis ^a , mictiestoornis ^{am} , nycturie ^{am} , toegenomen frequentie van urineren ^{am}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie ^{am} , gynaecomastie ^{am}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid ^{am}
Soms	Pijn op de borst ^{am} , asthenie ^{am} , pijn ^{am} , malaise ^{am}
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie ^a
Soms	Verhoogde leverenzymen ^a , gewichtstoename ^{am} , gewichtsafname ^{am}
Zelden	Verlaagd haemoglobinegehalte ^a , verlaagd hematocriet ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a
Niet bekend	Hyponatriëmie ^a

^c Bijwerking waargenomen bij Rasilamlo

^a Bijwerking waargenomen bij monotherapie met aliskiren

^{am} Bijwerking waargenomen bij monotherapie met amlodipine

* Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De meest gemelde bijwerking van Rasilamlo bij klinisch onderzoek bestond uit perifeer oedeem, dat voorkwam met een frequentie lager dan of gelijk aan de frequentie bij de overeenkomende amlodipinedosis, maar hoger dan de frequentie bij aliskiren.

** Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

*** Waaronder één geval van 'fulminant leverfalen' gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasilamlo kunnen bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Bij enkele van deze patiënten was sprake van een voorgeschiedenis van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem, dat/die in sommige gevallen was/waren opgetreden na gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze angio-oedeem kunnen veroorzaken, waaronder RAAS-remmers (ACE-remmers of ARB's).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARBs.

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde verschijnselen optreden die kunnen wijzen op een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwellen van het aangezicht, de extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering bij gebruik van Rasilamlo. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij gebruik van Rasilamlo is hypotensie, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren en amlodipine.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasilamlo, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers, ATC-code: C09XA53

Rasilamlo combineert twee antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, en amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumantagonisten.

Rasilamlo

Het gebruik van combinatiebehandeling met aliskiren en amlodipine berust op het gegeven dat deze twee geneesmiddelen inwerken op verschillende maar complementaire bloeddrukregulerende systemen. Calciumkanaalblockers verhinderen de instroom van calcium in de cellen van het gladde spierweefsel in de vaatwand en voorkomen zo het samentrekken van de cellen van het gladde spierweefsel en vasoconstrictie. Renineremmers onderdrukken de enzymactiviteit van renine en blokkeren zo de vorming van angiotensine II, de belangrijkste effector van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Angiotensine II leidt tot vasoconstrictie en reabsorptie van natrium en water. Amlodipine heeft dus een rechtstreeks remmend effect op de vasoconstrictie en vermindert de vasculaire weerstand, terwijl aliskiren, middels regulatie van de angiotensine II-productie, ook de vasoconstrictie kan remmen, maar tevens de vocht- en natriumbalans op een niveau brengt dat benodigd is voor normotensieve omstandigheden. De gecombineerde werking van aliskiren en amlodipine op deze twee centrale bloeddrukregulerende factoren (vasoconstrictie en RAAS-gemedieerde hypertensieve effecten) zorgt voor sterkere antihypertensief effecten dan gebruik van monotherapie.

Rasilamlo is bestudeerd bij verscheidene onderzoeken met groepen die de werkzame stoffen of placebo kregen en langlopende onderzoeken, waaraan in totaal 5.570 patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk van 90-109 mmHg) deelnamen.

Bij hypertensieve patiënten die niet gecontroleerd worden door de component monotherapieën, geeft een eenmaal daagse toediening van Rasilamlo een dosisafhankelijke klinisch relevante daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk.

Wanneer het wordt toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is door aliskiren of amlodipine, resulteert Rasilamlo in grotere bloeddrukdalingen na een week van behandeling dan de component monotherapieën en een bijna-maximaal effect wordt bereikt na vier weken van therapie.

Bij een onderzoek onder 820 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met aliskiren 300 mg, leidde de combinatie van aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tot een gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 18,0/13,1 mmHg; deze daling was significant sterker dan die bij monotherapie met aliskiren 300 mg. De combinatiebehandeling vertoonde ook bij een dosis van 300 mg/5 mg een statistisch significant sterkere bloeddrukverlaging dan monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een subgroep van 584 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlagingen van 7,9/4,8 mmHg en 11,7/7,7 mmHg respectievelijk voor de 300/5 mg en 300/10 mg sterktes, in vergelijking met 300 mg aliskiren (De subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in systolische bloeddruk (SBP) ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek met 847 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met amlodipine 10 mg, leidde combinatiebehandeling met aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg en 300 mg/10 mg tot een gemiddelde verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk van respectievelijk 11,0/9,0 mmHg en 14,4/11,0 mmHg; deze daling was statistisch significanter dan die bij monotherapie met amlodipine 10 mg. Bij een subgroep van 549 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukdalingen van 4,0/2,2 mmHg en 7,6/4,7 mmHg respectievelijk voor de 150/10 mg en 300/10 mg sterktes vergeleken met 10 mg amlodipine (de subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek, met 545 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met 5 mg amlodipine, leidde combinatiebehandeling met aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg in een grotere bloeddrukverlaging dan de patiënten die op amlodipine 5 mg bleven.

In een 8-weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele groep factoriële studie bij 1.688 gerandomiseerde patiënten met milde tot matige hypertensie, gaf behandeling met Rasilamlo bij doseringen van 150 mg/5 mg tot 300 mg/10 mg dosis-afhankelijke klinisch relevante bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/14,0 en 23,9/16,5 mmHg, ten opzichte van 15,4/10,2 mmHg voor aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg voor amlodipine 10 mg en 6,8/5,4 mmHg met placebo in een populatie van patiënten met een gemiddelde bloeddruk van 157,3/99,7 mmHg. Deze waren statistisch significant versus placebo en aliskiren voor alle doseringen. De bloeddrukdalingen met de combinatie werden gehandhaafd gedurende de gehele 24-uurs dosisinterval. In een subgroep van 1.069 patiënten, gaf Rasilamlo een gemiddelde bloeddrukdaling (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/13,6 en 24,2/17,3 mmHg (de subset van patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als het verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

De veiligheid van Rasilamlo is geëvalueerd in studies van maximaal een jaar looptijd.

Het effect van Rasilamlo op sterfte ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging is op dit moment nog niet bekend.

Rasilamlo is toegediend aan meer dan 2.800 patiënten die deelnamen aan inmiddels afgeronde klinische onderzoeken, en 372 van deze patiënten werden behandeld gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasilamlo bij doses tot 300 mg/10 mg resulteerde in een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met de incidentie bij gebruik van monotherapie met de afzonderlijke componenten. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met het geslacht, de leeftijd, de BMI, het ras of de etnische achtergrond. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op die specifiek bij gebruik van Rasilamlo voorkwamen; de bijwerkingen die optraden waren bijwerkingen waarvan bekend was dat ze kunnen voorkomen bij gebruik van de afzonderlijke monotherapieën. Bij een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 1.688 patiënten met lichte of matige hypertensie moest bij 1,7% van de patiënten uit de Rasilamlogroep en bij 1,5% van de patiënten uit de placebogroep de behandeling worden stopgezet als gevolg van een klinische bijwerking.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($<1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodellering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR <60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig $p=0,0787$). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefractie die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p -waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasilamlo remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblokkers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardiinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardiinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasilamlo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de $C_{\max}$ met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en $C_{\max}$. Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1- (P-gp-) transportermaturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1- (P-gp-)systeem (zie “Transporters” hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Na orale toediening van Rasilamlo wordt de mediane piekplasmaconcentratie voor aliskiren binnen 3 uur en voor amlodipine binnen 8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Rasilamlo komt bij nuchtere patiënten overeen met de snelheid en mate van absorptie van aliskiren en amlodipine wanneer deze als afzonderlijke monotherapieën worden toegediend. Een bio-equivalentie onderzoek onder lichte maaltijd voorwaarden is niet uitgevoerd voor Rasilamlo.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300 mg/10 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Net als het geval was bij de formulering voor monotherapie, had voedsel bij de tablet met de vaste dosiscombinatie geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren

Aliskiren is een effectieve antihypertensief behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50% hoger bij bejaarden (>65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en C_{max} van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van $C_{\max}$ van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Amlodipine

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij oudere patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de patiënt leeftijdsgroep in deze studie (zie rubriek 4.4).

Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Juveniele dierstudies

Een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 8 dagen postpartum gedurende 4 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Hoge acute mortaliteit (binnen uren) en ernstige morbiditeit werden waargenomen bij 100 en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 maal de maximaal aanbevolen humane dosering (*maximum recommended human dose*, MRHD) op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld en waarbij zich geen klachten of prodromale verschijnselen voordeden. De ratio van de letale dosering van 100 mg/kg/dag en de 'no-observed-adverse-effect-level' (NOAEL) van 30 mg/kg/dag is onverwacht laag.

Een ander toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 14 dagen postpartum gedurende 8 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Vertraagde mortaliteit werd waargenomen bij 300 mg/kg/dag (8,5 maal de MRHD op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld.

Bij de overlevende juveniele ratten werden geen effecten op gedrag of voortplanting waargenomen.

De aliskirenblootstelling in het plasma (AUC) bij ratten van 8 dagen oud was bijna 4 maal hoger dan die bij ratten van 14 dagen oud bij 100 mg/kg/dag. De aliskirenblootstelling in het plasma bij ratten van 14 dagen oud was tussen de 85 en 387 maal hoger dan die bij volwassen ratten ouder dan 64 dagen.

Een onderzoek met eenmalige dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten in de leeftijd van 14, 21, 24, 28, 31 of 36 dagen postpartum. Er werd geen mortaliteit of significante toxiciteit waargenomen. De blootstelling in het plasma was ongeveer 100 maal hoger bij ratten van 14 dagen oud en 3 maal hoger bij ratten van 21 dagen oud vergeleken met volwassen ratten.

Een mechanistische studie werd uitgevoerd om het verband tussen leeftijd, aliskirenblootstelling en de maturatie van MDR1- en OATP2-expressie bij ratten te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat ontwikkelingsveranderingen van aliskirenblootstelling correleerden met de ontogenie van transportermaturatie in jejunum, lever, nieren en hersenen.

De farmacokinetiek van aliskiren werd bepaald bij ratten in de leeftijd van 8 tot 28 dagen na intraveneuze toediening van 3 mg/kg aliskiren. De klaring van aliskiren nam op een leeftijdsafhankelijke wijze toe. De klaring bij ratten van 8 of 14 dagen oud was vergelijkbaar, maar de klaring op deze leeftijden was slechts ongeveer 23% van de klaring bij ratten van 21 dagen oud en 16% van de klaring bij ratten van 28 dagen oud.

Deze studies tonen aan dat de bovenmatige aliskirenblootstelling (>400 maal hoger bij 8 dagen oude ratten vergeleken met volwassen ratten) en de hoge acute toxiciteit bij juveniele ratten wordt veroorzaakt door immatuur MDR1. Dit wijst erop dat bij pediatrie patiënten met immatuur MDR1 er een potentieel is voor te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Rasilamlo

Preklinische veiligheidsonderzoeken hebben aangetoond dat de combinatie van aliskiren en amlodipine door ratten goed werd verdragen. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit met ratten waren consistent met de bevindingen bij gebruik van aliskiren en amlodipine bij afzonderlijke toediening van deze twee werkzame stoffen. Er was geen sprake van nieuwe toxiciteiten of toenemende ernst van toxiciteiten die in verband werden gebracht met de afzonderlijke componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Povidon

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Talk

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PCTFE – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

PA/Al/PVC – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

Multiverpakkingen met 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten

Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet

Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten

Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten) of 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/015-028

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 14 april 2011

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Donkergele, convexe, ovaalvormige tablet met schuine rand, bedrukt met “T11” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasilamlo is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of amlodipine alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilamlo is één tablet per dag.

Het antihypertensief effect wordt binnen 1 week zichtbaar en na circa 4 weken zal ongeveer het maximale effect bereikt zijn. Als de bloeddruk na een behandeling van 4 tot 6 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Rasilamlo kan toegediend worden met andere antihypertensiva met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of amlodipine

Rasilamlo 300 mg/5 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg alleen of met Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Patiënten bij wie dosisbeperkende bijwerkingen optreden bij gebruik van een van beide componenten alleen, kunnen voor een vergelijkbare bloeddrukverlaging worden overgeschakeld op een sterkte van Rasilamlo die een lagere dosering van de betreffende component bevat.

Een individuele dosistitratie met de beide componenten kan worden aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch aangewezen en in overeenstemming met de bovenstaande dosering, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Bijzondere populaties

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m², zie rubrieken 4.4 en 5.2). Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Gestoorte leverfunctie

Er is geen doseringsaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstig gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Rasilamlo, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder. Grote voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik bij deze patiënten. De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilamlo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rasilamlo is gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en dient niet te worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar vanwege het veiligheidsrisico veroorzaakt door een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilamlo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere van dihydropyridine afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilamlo met een ACE-remmer of een ARB is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).

- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilamlo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasilamlo kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilamlo wordt toegediend, of anderszins moet de behandeling onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die tijdens kortlopende gecontroleerde onderzoeken met Rasilamlo behandeld werden, was de incidentie van hypotensie laag (0,2%).

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd aliskiren niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasilamlo wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Gestoorde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasilamlo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasilamlo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Pediatrische patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel van geneesmiddelen. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilamlo is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar.

Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar van een farmacokinetische studie naar aliskirenbehandeling bij 39 pediatrie patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasilamlo interacties

Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden naar interacties tussen Rasilamlo en andere geneesmiddelen. Daarom wordt in deze rubriek informatie gegeven over bekende interacties tussen de individuele werkzame stoffen en andere geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van aliskiren en amlodipine aan gezonde vrijwilligers leidde voor beide componenten niet tot een significante verandering in de steady-state farmacokinetische blootstelling (AUC) en de maximumconcentratie (C_{max}).

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met Rasilamlo te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtegenwoordig aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met Rasilamlo ingenomen te worden.

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARBs of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- P-gp interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- Geneesmiddelen die invloed hebben op de serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht.

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, kunnen NSAID's het antihypertensief effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voedsel*

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van aliskiren met vruchtensap of dranken met plantaardige extracten, waaronder kruidenthee, moet worden vermeden.

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de C_{max} of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.
- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-glycoproteïne referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met vruchtensap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 induceerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasilamlo voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasilamlo niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

Rasilamlo mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasilamlo is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasilamlo dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Aangezien er onvoldoende/beperkte informatie is over de uitscheiding van aliskiren en amlodipine in dierlijke of moedermelk, kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Gebruik van Rasilamlo is daarom niet aan te raden voor vrouwen die borstvoeding geven.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Rasilamlo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasilamlo.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilamlo wordt behandeld.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasilamlo is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasilamlo zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren en amlodipine. Veiligheidsinformatie voor Rasilamlo bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen voor Rasilamlo zijn hypotensie en perifeer oedeem. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasilamlo (aliskiren en amlodipine) en die zijn opgenomen in de tabel met bijwerkingen, kunnen optreden met Rasilamlo.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen die zijn waargenomen met Rasilamlo of bij monotherapie met een of beide van de twee componenten zijn opgenomen in de tabel hieronder. Voor bijwerkingen die zijn waargenomen met meer dan een component van een vaste-doseringscombinatie is de hoogste frequentie vermeld in onderstaande tabel.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties ^a , overgevoeligheidsreacties ^a
Zeer zelden	Allergische reacties ^{am}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie ^{am}
Psychische stoornissen	
Soms	Slapeloosheid ^{am} , stemmingswisselingen (inclusief angst) ^{am} , depressie ^{am}
Zelden	Verwarring ^{am}

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid ^{am} , hoofdpijn vooral bij het begin van de behandeling ^{am}
Soms	Tremor ^{am} , dysgeusie ^{am} , syncope ^{am} , hypoesthesie ^{am} , paresthesie ^{am}
Zeer zelden	Hypertonie ^{am} , perifere neuropathie ^{am}
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie) ^{am}
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus ^{am}
Niet bekend	Vertigo ^a
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid ^{a,am} , hartkloppingen ^{a,am} , perifeer oedeem ^{c,a,am*}
Zeer zelden	Myocardinfarct ^{am} , hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren) ^{am}
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger ^{am} , hypotensie ^{c,a,am}
Zeer zelden	Vasculitis ^{am}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu ^{a,am} , rinitis ^{am} , hoest ^{a,am}
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree ^a , buikpijn ^{am} , misselijkheid ^{a,am}
Soms	Overgeven ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie) ^{am} , droge mond ^{am}
Zeer zelden	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hyperplasie van het tandvlees ^{am}
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis ^{a,am} , geelzucht ^{a,am} , verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase) ^{am}
Niet bekend	Leverstoornis ^{a,**} , leverfalen ^{a,***}
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens-Johnson syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse (TEN) ^a , orale mucosale reacties ^a , huiduitslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , ontkleuring van de huid ^{am} , hyperhidrose ^{am} , exantheem ^{am}
Zelden	Angioedeem ^a , erytheem ^a
Zeer zelden	Multiform erythem ^{am} , exfoliatieve dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-syndroom ^{am} , Quincke oedeem ^{am} , photosensibiliteit ^{am}
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Vaak	Arthralgie ^{a,am} , zwelling van de enkel ^{am}
Soms	Myalgie ^{am} , spierspasmen ^{am} , rugpijn ^{am}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen ^a , nierfunctiestoornis ^a , mictiestoornis ^{am} , nycturie ^{am} , toegenomen frequentie van urineren ^{am}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie ^{am} , gynaecomastie ^{am}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid ^{am}
Soms	Pijn op de borst ^{am} , asthenie ^{am} , pijn ^{am} , malaise ^{am}
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie ^a
Soms	Verhoogde leverenzymen ^a , gewichtstoename ^{am} , gewichtsafname ^{am}
Zelden	Verlaagd haemoglobinegehalte ^a , verlaagd hematocriet ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a
Niet bekend	Hyponatriëmie ^a

^c Bijwerking waargenomen bij Rasilamlo

^a Bijwerking waargenomen bij monotherapie met aliskiren

^{am} Bijwerking waargenomen bij monotherapie met amlodipine

* Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De meest gemelde bijwerking van Rasilamlo bij klinisch onderzoek bestond uit perifeer oedeem, dat voorkwam met een frequentie lager dan of gelijk aan de frequentie bij de overeenkomende amlodipinedosis, maar hoger dan de frequentie bij aliskiren.

** Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

*** Waaronder één geval van 'fulminant leverfalen' gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasilamlo kunnen bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Bij enkele van deze patiënten was sprake van een voorgeschiedenis van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem, dat/die in sommige gevallen was/waren opgetreden na gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze angio-oedeem kunnen veroorzaken, waaronder RAAS-remmers (ACE-remmers of ARB's).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARBs.

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde verschijnselen optreden die kunnen wijzen op een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het aangezicht, de extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering bij gebruik van Rasilamlo. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij gebruik van Rasilamlo is hypotensie, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren en amlodipine.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasilamlo, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers, ATC-code: C09XA53

Rasilamlo combineert twee antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, en amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumantagonisten.

Rasilamlo

Het gebruik van combinatiebehandeling met aliskiren en amlodipine berust op het gegeven dat deze twee geneesmiddelen inwerken op verschillende maar complementaire bloeddrukregulerende systemen. Calciumkanaalblockers verhinderen de instroom van calcium in de cellen van het gladde spierweefsel in de vaatwand en voorkomen zo het samentrekken van de cellen van het gladde spierweefsel en vasoconstrictie. Renineremmers onderdrukken de enzymactiviteit van renine en blokkeren zo de vorming van angiotensine II, de belangrijkste effector van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Angiotensine II leidt tot vasoconstrictie en reabsorptie van natrium en water. Amlodipine heeft dus een rechtstreeks remmend effect op de vasoconstrictie en vermindert de vasculaire weerstand, terwijl aliskiren, middels regulatie van de angiotensine II-productie, ook de vasoconstrictie kan remmen, maar tevens de vocht- en natriumbalans op een niveau brengt dat benodigd is voor normotensieve omstandigheden. De gecombineerde werking van aliskiren en amlodipine op deze twee centrale bloeddrukregulerende factoren (vasoconstrictie en RAAS-gemedieerde hypertensieve effecten) zorgt voor sterkere antihypertensief effecten dan gebruik van monotherapie.

Rasilamlo is bestudeerd bij verscheidene onderzoeken met groepen die de werkzame stoffen of placebo kregen en langlopende onderzoeken, waaraan in totaal 5.570 patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk van 90-109 mmHg) deelnamen.

Bij hypertensieve patiënten die niet gecontroleerd worden door de component monotherapieën, geeft een eenmaal daagse toediening van Rasilamlo een dosisafhankelijke klinisch relevante daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk.

Wanneer het wordt toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is door aliskiren of amlodipine, resulteert Rasilamlo in grotere bloeddrukdalingen na een week van behandeling dan de component monotherapieën en een bijna-maximaal effect wordt bereikt na vier weken van therapie.

Bij een onderzoek onder 820 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met aliskiren 300 mg, leidde de combinatie van aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tot een gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 18,0/13,1 mmHg; deze daling was significant sterker dan die bij monotherapie met aliskiren 300 mg. De combinatiebehandeling vertoonde ook bij een dosis van 300 mg/5 mg een statistisch significant sterkere bloeddrukverlaging dan monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een subgroep van 584 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlagingen van 7,9/4,8 mmHg en 11,7/7,7 mmHg respectievelijk voor de 300/5 mg en 300/10 mg sterktes, in vergelijking met 300 mg aliskiren (De subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in systolische bloeddruk (SBP) ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek met 847 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met amlodipine 10 mg, leidde combinatiebehandeling met aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg en 300 mg/10 mg tot een gemiddelde verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk van respectievelijk 11,0/9,0 mmHg en 14,4/11,0 mmHg; deze daling was statistisch significanter dan die bij monotherapie met amlodipine 10 mg. Bij een subgroep van 549 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukdalingen van 4,0/2,2 mmHg en 7,6/4,7 mmHg respectievelijk voor de 150/10 mg en 300/10 mg sterktes vergeleken met 10 mg amlodipine (de subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek, met 545 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met 5 mg amlodipine, leidde combinatiebehandeling met aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg in een grotere bloeddrukverlaging dan de patiënten die op amlodipine 5 mg bleven.

In een 8-weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele groep factoriële studie bij 1.688 gerandomiseerde patiënten met milde tot matige hypertensie, gaf behandeling met Rasilamlo bij doseringen van 150 mg/5 mg tot 300 mg/10 mg dosis-afhankelijke klinisch relevante bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/14,0 en 23,9/16,5 mmHg, ten opzichte van 15,4/10,2 mmHg voor aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg voor amlodipine 10 mg en 6,8/5,4 mmHg met placebo in een populatie van patiënten met een gemiddelde bloeddruk van 157,3/99,7 mmHg. Deze waren statistisch significant versus placebo en aliskiren voor alle doseringen. De bloeddrukdalingen met de combinatie werden gehandhaafd gedurende de gehele 24-uurs dosisinterval. In een subgroep van 1.069 patiënten, gaf Rasilamlo een gemiddelde bloeddrukdaling (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/13,6 en 24,2/17,3 mmHg (de subset van patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als het verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

De veiligheid van Rasilamlo is geëvalueerd in studies van maximaal een jaar looptijd.

Het effect van Rasilamlo op sterfte ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging is op dit moment nog niet bekend.

Rasilamlo is toegediend aan meer dan 2.800 patiënten die deelnamen aan inmiddels afgeronde klinische onderzoeken, en 372 van deze patiënten werden behandeld gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasilamlo bij doses tot 300 mg/10 mg resulteerde in een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met de incidentie bij gebruik van monotherapie met de afzonderlijke componenten. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met het geslacht, de leeftijd, de BMI, het ras of de etnische achtergrond. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op die specifiek bij gebruik van Rasilamlo voorkwamen; de bijwerkingen die optraden waren bijwerkingen waarvan bekend was dat ze kunnen voorkomen bij gebruik van de afzonderlijke monotherapieën. Bij een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 1.688 patiënten met lichte of matige hypertensie moest bij 1,7% van de patiënten uit de Rasilamlogroep en bij 1,5% van de patiënten uit de placebogroep de behandeling worden stopgezet als gevolg van een klinische bijwerking.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodelering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig $p=0,0787$). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefractie die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p -waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasilamlo remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblokkers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardiinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardiinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasilamlo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de $C_{\max}$ met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en $C_{\max}$. Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1- (P-gp-) transportermaturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1- (P-gp-)systeem (zie “Transporters” hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Na orale toediening van Rasilamlo wordt de mediane piekplasmaconcentratie voor aliskiren binnen 3 uur en voor amlodipine binnen 8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Rasilamlo komt bij nuchtere patiënten overeen met de snelheid en mate van absorptie van aliskiren en amlodipine wanneer deze als afzonderlijke monotherapieën worden toegediend. Een bio-equivalentie onderzoek onder lichte maaltijd voorwaarden is niet uitgevoerd voor Rasilamlo.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300 mg/10 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Net als het geval was bij de formulering voor monotherapie, had voedsel bij de tablet met de vaste dosiscombinatie geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren

Aliskiren is een effectieve antihypertensief behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50% hoger bij bejaarden (>65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en $C_{\max}$ van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van C_{max} van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Amlodipine

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij oudere patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de patiënt leeftijdsgroep in deze studie (zie rubriek 4.4).

Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Juveniele dierstudies

Een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 8 dagen postpartum gedurende 4 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Hoge acute mortaliteit (binnen uren) en ernstige morbiditeit werden waargenomen bij 100 en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 maal de maximaal aanbevolen humane dosering (*maximum recommended human dose*, MRHD) op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld en waarbij zich geen klachten of prodromale verschijnselen voordeden. De ratio van de letale dosering van 100 mg/kg/dag en de 'no-observed-adverse-effect-level' (NOAEL) van 30 mg/kg/dag is onverwacht laag.

Een ander toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 14 dagen postpartum gedurende 8 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Vertraagde mortaliteit werd waargenomen bij 300 mg/kg/dag (8,5 maal de MRHD op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld.

Bij de overlevende juveniele ratten werden geen effecten op gedrag of voortplanting waargenomen.

De aliskirenblootstelling in het plasma (AUC) bij ratten van 8 dagen oud was bijna 4 maal hoger dan die bij ratten van 14 dagen oud bij 100 mg/kg/dag. De aliskirenblootstelling in het plasma bij ratten van 14 dagen oud was tussen de 85 en 387 maal hoger dan die bij volwassen ratten ouder dan 64 dagen.

Een onderzoek met eenmalige dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten in de leeftijd van 14, 21, 24, 28, 31 of 36 dagen postpartum. Er werd geen mortaliteit of significante toxiciteit waargenomen. De blootstelling in het plasma was ongeveer 100 maal hoger bij ratten van 14 dagen oud en 3 maal hoger bij ratten van 21 dagen oud vergeleken met volwassen ratten.

Een mechanistische studie werd uitgevoerd om het verband tussen leeftijd, aliskirenblootstelling en de maturatie van MDR1- en OATP2-expressie bij ratten te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat ontwikkelingsveranderingen van aliskirenblootstelling correleerden met de ontogenie van transportermaturatie in jejunum, lever, nieren en hersenen.

De farmacokinetiek van aliskiren werd bepaald bij ratten in de leeftijd van 8 tot 28 dagen na intraveneuze toediening van 3 mg/kg aliskiren. De klaring van aliskiren nam op een leeftijdsafhankelijke wijze toe. De klaring bij ratten van 8 of 14 dagen oud was vergelijkbaar, maar de klaring op deze leeftijden was slechts ongeveer 23% van de klaring bij ratten van 21 dagen oud en 16% van de klaring bij ratten van 28 dagen oud.

Deze studies tonen aan dat de bovenmatige aliskirenblootstelling (>400 maal hoger bij 8 dagen oude ratten vergeleken met volwassen ratten) en de hoge acute toxiciteit bij juveniele ratten wordt veroorzaakt door immatuur MDR1. Dit wijst erop dat bij pediatrische patiënten met immatuur MDR1 er een potentieel is voor te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Rasilamlo

Preklinische veiligheidsonderzoeken hebben aangetoond dat de combinatie van aliskiren en amlodipine door ratten goed werd verdragen. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit met ratten waren consistent met de bevindingen bij gebruik van aliskiren en amlodipine bij afzonderlijke toediening van deze twee werkzame stoffen. Er was geen sprake van nieuwe toxiciteiten of toenemende ernst van toxiciteiten die in verband werden gebracht met de afzonderlijke componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose

Crospovidon

Povidon

Magnesiumstearaat

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Talk

IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PCTFE – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

PA/Al/PVC – Alu blisterverpakkingen:

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten

Multiverpakkingen met 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:

Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten

Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet

Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:

Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten

Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten) of 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/029-042

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning : 14 april 2011

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als besilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Bruingele, convexe, ovaalvormige tablet met schuine rand, bedrukt met “T12” op de ene zijde en “NVR” op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rasilamlo is geïndiceerd voor de behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of amlodipine alleen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis van Rasilamlo is één tablet per dag.

Het antihypertensief effect wordt binnen 1 week zichtbaar en na circa 4 weken zal ongeveer het maximale effect bereikt zijn. Als de bloeddruk na een behandeling van 4 tot 6 weken nog niet onder controle is, kan de dosis getitreerd worden tot maximaal 300 mg aliskiren/10 mg amlodipine. De dosering moet per patiënt worden bepaald en moet worden aangepast op geleide van de klinische respons van de patiënt.

Rasilamlo kan toegediend worden met andere antihypertensiva met uitzondering van het gebruik in combinatie met angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers of angiotensinereceptorblokkers (ARBs) bij patiënten met diabetes mellitus of een gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Dosering bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of amlodipine

Rasilamlo 300 mg/10 mg kan toegediend worden aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren 300 mg of amlodipine 10 mg alleen of met Rasilamlo 150 mg/10 mg of Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Patiënten bij wie dosisbeperkende bijwerkingen optreden bij gebruik van een van beide componenten alleen, kunnen voor een vergelijkbare bloeddrukverlaging worden overgeschakeld op een sterkte van Rasilamlo die een lagere dosering van de betreffende component bevat.

Een individuele dosistitratie met de beide componenten kan worden aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch aangewezen en in overeenstemming met de bovenstaande dosering, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie in overweging worden genomen.

Bijzondere populaties

Gestoorte nierfunctie

Een aanpassing van de aanvangsdosis is niet vereist voor patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie (GFR respectievelijk 89-60 ml/min/1,73 m² en 59-30 ml/min/1,73 m², zie rubrieken 4.4 en 5.2). Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Gestoorte leverfunctie

Er is geen doseringsaanbeveling voor amlodipine vastgesteld voor patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. De farmacokinetiek van amlodipine is niet onderzocht bij ernstig gestoorde leverfunctie. Voorzichtigheid is daarom geboden bij toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie.

Ouderen (65 jaar of ouder)

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Rasilamlo, in het bijzonder bij patiënten van 75 jaar en ouder. Grote voorzichtigheid is daarom geboden bij het gebruik bij deze patiënten. De aanbevolen startdosis van aliskiren voor oudere patiënten is 150 mg. Er werd geen klinisch relevante additionele bloeddrukdaling waargenomen bij een verhoging van de dosis tot 300 mg bij het grootste deel van de oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Rasilamlo bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Rasilamlo is gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en dient niet te worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar vanwege het veiligheidsrisico veroorzaakt door een potentieel te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.3, 4.4, 5.2 en 5.3).

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel met een beetje water worden ingenomen. Rasilamlo dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Gelijktijdige inname met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor andere van dihydropyridine afgeleide stoffen.
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van aliskiren met ciclosporine en itraconazol, twee zeer krachtige P-glycoproteïne (P-gp) remmers, en andere krachtige P-gp remmers (bijv. kinidine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).
- Het gelijktijdig gebruik van Rasilamlo met een ACE-remmer of een ARB is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Ernstige hypotensie.
- Shock (inclusief cardiogene shock).

- Obstructie van het uitstroom-kanaal van het linkerventrikel (bv. ernstige aortastenose).
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na een acuut myocardinfarct.
- Kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud (zie rubrieken 4.2 en 5.3).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilamlo worden gestopt (zie rubriek 4.8).

Zoals met alle antihypertensiva kan een overmatige daling van de bloeddruk bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident leiden.

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis zijn niet vastgesteld.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Hypotensie, syncope, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (met inbegrip van acuut nierfalen) zijn gemeld bij gevoelige personen, vooral met combinaties van geneesmiddelen die dit systeem beïnvloeden (zie rubriek 5.1). Dubbele blokkade van het RAAS door aliskiren met een ACE-remmer of een ARB te combineren wordt dan ook niet aanbevolen. Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

Hartfalen

Calciumkanaalblokkers, waaronder amlodipine, dienen voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gegevens over de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn niet beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met furosemide of torasemide (zie rubriek 4.5).

Risico op symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie zou na de instelling van een behandeling met Rasilamlo kunnen optreden in de volgende gevallen:

- Bij patiënten met aanzienlijke volumedepletie of bij patiënten met zoutdepletie (bijv. diegenen die hoge doses diuretica krijgen) of
- Gecombineerd gebruik van aliskiren met andere middelen die inwerken op het RAAS.

De volume- of zoutdepletie moet worden gecorrigeerd voordat Rasilamlo wordt toegediend, of anderszins moet de behandeling onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die tijdens kortlopende gecontroleerde onderzoeken met Rasilamlo behandeld werden, was de incidentie van hypotensie laag (0,2%).

Gestoorte nierfunctie

In klinische onderzoeken werd aliskiren niet onderzocht bij hypertensieve patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ of $1,70 \text{ mg/dl}$ bij vrouwen en $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ of $2,00 \text{ mg/dl}$ bij mannen en/of een geschatte (GFR) $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) of bij patiënten met een voorgeschiedenis van dialyse, nefrotisch syndroom of renovasculaire hypertensie. Rasilamlo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (GFR $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, moet men voorzichtig zijn wanneer Rasilamlo wordt toegediend als er aandoeningen aanwezig zijn die predisponeren voor nierdisfunctie, zoals hypovolemie (bv. door bloedverlies, ernstige of langdurige diarree, langdurig braken, enz.), hartaandoeningen, leveraandoeningen, diabetes mellitus of nieraandoeningen. Tijdens de postmarketingervaring werd bij patiënten die risico liepen en die aliskiren kregen acuut nierfalen gemeld. Dit was omkeerbaar na beëindiging van de behandeling. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt.

Verhoogde kaliumspiegels in het serum werden waargenomen tijdens postmarketingervaring met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door het gelijktijdige gebruik van andere geneesmiddelen die inwerken op het RAAS of door niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs). In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Gestoorde leverfunctie

De halfwaardetijd van amlodipine is verlengd en de AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met een verminderde leverfunctie; er is geen doseringsaanbeveling vastgesteld. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van Rasilamlo aan patiënten met een gestoorde leverfunctie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Aorta- en mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie

Zoals voor andere vasodilatoren moeten patiënten met aorta- of mitralisklepstenose of met obstructieve hypertrofische cardiomyopathie met voorzichtigheid worden behandeld.

Nierarteriestenose

Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van Rasilamlo bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarteriestenose of een stenose van één enkele nier. Er is echter, zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, wanneer patiënten met nierarteriestenose behandeld worden met aliskiren. Daarom moet men voorzichtig zijn bij deze patiënten. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt.

Anafylactische reacties en angio-oedeem

Anafylactische reacties zijn waargenomen tijdens behandeling met aliskiren uit postmarketingervaring (zie rubriek 4.8). Zoals bij andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensine-aldosteronsysteem werken, werden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren (zwelling van het gelaat, de lippen, keel en/of tong) gemeld bij patiënten die met aliskiren werden behandeld.

Een deel van deze patiënten had in het verleden angio-oedeem of symptomen die angio-oedeem suggereren, die in bepaalde gevallen het gevolg waren van het gebruik van andere geneesmiddelen die angio-oedeem kunnen veroorzaken, inclusief RAAS-blokkers (angiotensineconverterend enzymremmers of angiotensinereceptorblokkers) (zie rubriek 4.8).

Uit postmarketingervaring zijn angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARB's (zie rubriek 4.8).

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor overgevoeligheid.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem kunnen een verhoogd risico hebben om angio-oedeem te ondervinden tijdens de behandeling met aliskiren (zie rubrieken 4.3 en 4.8). Daarom moet men voorzichtig zijn met het voorschrijven van aliskiren bij patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem, en zulke patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), vooral bij het begin van de behandeling.

Als anafylactische reacties of angio-oedeem optreden, moet onmiddellijk met Rasilamlo worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden gestart totdat de klachten en symptomen volledig en langdurig zijn verdwenen. Patiënten dient verteld te worden om ieder verschijnsel dat op een allergische reactie duidt, in het bijzonder moeilijkheden met ademen of slikken, zwelling van het gelaat, de extremiteiten, ogen, lippen of tong, te melden aan hun arts. Wanneer de tong, glottis of larynx erbij betrokken zijn, moet adrenaline worden toegediend. Verder moeten maatregelen worden getroffen om de luchtwegen van de patiënt open te houden.

Pediatrische patiënten

Aliskiren is een *P-glycoproteïne*- (P-gp-) substraat en er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur P-gp-transportstelsel van geneesmiddelen. De leeftijd waarop het transportstelsel matuur is, kan niet worden bepaald (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Rasilamlo is daarom gecontra-indiceerd bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 2 jaar oud en het dient niet gebruikt te worden bij kinderen in de leeftijd van 2 jaar tot jonger dan 6 jaar.

Beperkte veiligheidsgegevens zijn beschikbaar van een farmacokinetische studie naar aliskirenbehandeling bij 39 pediatrie patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Informatie over Rasilamlo interacties

Er heeft geen onderzoek plaatsgevonden naar interacties tussen Rasilamlo en andere geneesmiddelen. Daarom wordt in deze rubriek informatie gegeven over bekende interacties tussen de individuele werkzame stoffen en andere geneesmiddelen.

Gelijktijdige toediening van aliskiren en amlodipine aan gezonde vrijwilligers leidde voor beide componenten niet tot een significante verandering in de steady-state farmacokinetische blootstelling (AUC) en de maximumconcentratie (C_{max}).

Informatie over interacties van aliskiren

Gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3)

- Sterke P-gp-remmers

Een geneesmiddelinteractiestudie met enkelvoudige doses bij gezonde personen heeft aangetoond dat ciclosporine (200 en 600 mg) de C_{max} van aliskiren 75 mg ongeveer 2,5 keer verhoogt en de AUC ongeveer 5 keer. De verhoging kan groter zijn bij hogere doses aliskiren. Bij gezonde personen verhoogt itraconazol (100 mg) de AUC en de C_{max} van aliskiren (150 mg) respectievelijk 6,5 keer en 5,8 keer. Om die reden is het gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Niet aanbevolen (zie rubriek 4.2)

- Vruchtensap en dranken die plantaardige extracten bevatten

Toediening van vruchtensap met aliskiren resulteerde in een daling van de AUC en de C_{max} van aliskiren. Gelijktijdige toediening van pompelmoessap/grapefruitsap met aliskiren 150 mg resulteerde in een daling van 61% van de AUC van aliskiren en gelijktijdige toediening met aliskiren 300 mg resulteerde in een daling van 38% van de AUC van aliskiren. Gelijktijdige toediening van sinaasappel- of appelsap met aliskiren 150 mg resulteerde respectievelijk in een daling van 62% van de AUC van aliskiren of in een daling van 63% van de AUC van aliskiren. Deze daling is waarschijnlijk het gevolg van een remming van een organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren door bestanddelen van vruchtensap in het gastro-intestinaal kanaal. Gezien het risico op therapeutisch falen dient vruchtensap niet samen met Rasilamlo te worden ingenomen. Het effect van dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee) op de absorptie van aliskiren is niet onderzocht. In fruit, groenten en vele andere plantenproducten zijn echter alomtegenwoordig bestanddelen aanwezig die potentieel de organisch anion-transporterende polypeptide-gemedieerde opname van aliskiren kunnen remmen. Dranken die plantaardige extracten bevatten, waaronder kruidenthee, dienen daarom niet samen met Rasilamlo ingenomen te worden.

Dubbele blokkade van het RAAS met aliskiren, ARBs of ACE-remmers

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, ARBs en aliskiren in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, CVA, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Voorzichtigheid vereist bij gelijktijdig gebruik

- P-gp interacties

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies (zie rubriek 5.2). Rifampicine, een P-gp inductor, verlaagde de biologische beschikbaarheid van aliskiren met ongeveer 50% in een klinische studie. Andere Inductoren van het P-gp (Sint-Janskruid) kunnen de biologische beschikbaarheid van aliskiren mogelijk verlagen. Alhoewel dit niet onderzocht is voor aliskiren, is het bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Het potentieel voor geneesmiddelinteracties aan de P-gp plaats zal waarschijnlijk afhangen van de mate van remming van dit transporteiwit.

- Matige P-gp remmers

Gelijktijdige toediening van ketoconazol (200 mg) of verapamil (240 mg) en aliskiren (300 mg) resulteerde in een stijging van de AUC van aliskiren met respectievelijk 76% of 97%. Het is te verwachten dat de verandering in de plasmaspiegels van aliskiren in de aanwezigheid van ketoconazol of verapamil binnen het bereik ligt dat zou worden bereikt als de dosis van aliskiren zou worden verdubbeld; doses aliskiren tot 600 mg, ofwel het dubbele van de hoogste aanbevolen therapeutische dosis, bleken goed verdragen te worden in gecontroleerde klinische onderzoeken. Preklinische onderzoeken duiden erop dat gelijktijdige toediening van aliskiren en ketoconazol de gastro-intestinale absorptie van aliskiren verhoogt en de excretie van aliskiren via de gal vermindert. Daarom moet men voorzichtig zijn als aliskiren wordt toegediend met ketoconazol, verapamil of andere matige P-gp remmers (claritromycine, telitromycine, erytromycine, amiodaron).

- Geneesmiddelen die invloed hebben op de serumkaliumspiegels

Gelijktijdig gebruik van andere middelen die het RAAS beïnvloeden, van NSAIDs of van andere middelen die de kaliumspiegels in serum verhogen (bv. kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten, heparine), kunnen tot verhoogde kaliumspiegels in het serum leiden. Voorzichtigheid wordt aanbevolen als co-medicatie met een middel dat de kaliumspiegel beïnvloedt nodig wordt geacht.

- Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAIDs)

Zoals andere geneesmiddelen die op het renine-angiotensinesysteem werken, kunnen NSAID's het antihypertensief effect van aliskiren verminderen. Bij sommige patiënten met een verslechterde nierfunctie (gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten) kan aliskiren indien samen toegediend met NSAID's, een verdere verslechtering van de nierfunctie veroorzaken, inclusief mogelijk acuut nierfalen, dat gewoonlijk reversibel is. Daarom moet de combinatie van aliskiren met NSAID met voorzichtigheid gebruikt worden, vooral bij oudere patiënten.

- *Furosemide en torasemide*

Gelijktijdige orale toediening van aliskiren met furosemide had geen effect op de farmacokinetiek van aliskiren, maar verminderde de blootstelling aan furosemide met 20-30% (het effect van aliskiren op furosemide bij intramusculaire of intraveneuze toediening werd niet onderzocht). Na meerdere innames van furosemide (60 mg/dag), gelijktijdig toegediend met aliskiren (300 mg/dag) bij patiënten met hartfalen, daalden de urinaire natriumexcretie en het urinevolume tijdens de eerste 4 uren met respectievelijk 31% en 24%, in vergelijking met furosemide alleen. Het gemiddelde gewicht van patiënten die gelijktijdig met furosemide en 300 mg aliskiren behandeld werden (84,6 kg), was hoger dan het gewicht van patiënten die met furosemide alleen behandeld werden (83,4 kg). Er werden geringere veranderingen van de farmacokinetiek en de werkzaamheid van furosemide waargenomen met aliskiren 150 mg/dag.

De beschikbare klinische gegevens toonden niet aan dat hogere doses torasemide werden gebruikt na gelijktijdige toediening met aliskiren. Het is bekend dat de renale excretie van torasemide wordt gemedieerd door organische anion-transporters (OAT's). Aliskiren wordt minimaal uitgescheiden via de nieren en slechts 0,6% van de aliskirendosis wordt teruggevonden in de urine na orale toediening (zie rubriek 5.2). Echter, aangezien is aangetoond dat aliskiren een substraat is voor het organische anion-transporterende polypeptide 1A2 (OATP1A2) (zie interactie met organische anion-transporterende polypeptide- (OATP-) remmers), kan aliskiren potentieel de blootstelling aan torasemide in plasma verminderen door een interferentie met het absorptieproces.

Bij patiënten die zowel met aliskiren als met orale furosemide of torasemide behandeld worden, wordt het daarom aanbevolen om de effecten van furosemide of torasemide te controleren wanneer een behandeling met furosemide, torasemide of met aliskiren wordt ingesteld of aangepast, om veranderingen in het extracellulaire vloeistofvolume en een mogelijke situatie van volumeoverbelasting te vermijden (zie rubriek 4.4).

- *Warfarine*

De effecten van aliskiren op de farmacokinetiek van warfarine zijn niet beoordeeld.

- *Interacties met voedsel*

Van maaltijden (met laag of hoog vetgehalte) is aangetoond dat ze de absorptie van aliskiren aanzienlijk verminderen (zie rubriek 4.2). De beschikbare klinische gegevens wijzen niet op een additief effect van verschillende soorten voedsel en/of drank, maar de mogelijkheid van verminderde biologische beschikbaarheid van aliskiren vanwege dit additief effect is niet onderzocht en kan daarom niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van aliskiren met vruchtensap of dranken met plantaardige extracten, waaronder kruidenthee, moet worden vermeden.

Geen interacties

- Stoffen die in klinische farmacokinetische onderzoeken met aliskiren zijn bestudeerd, omvatten acenocoumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazon, allopurinol, isosorbide-5-mononitraat en hydrochloorthiazide. Er zijn geen interacties vastgesteld.
- Gelijktijdige toediening van aliskiren met ofwel metformine (↓28%), amlodipine (↑29%) of cimetidine (↑19%) leidde tot een verandering van 20% tot 30% van de $C_{\max}$ of AUC van aliskiren. Wanneer aliskiren met atorvastatine werd toegediend, stegen de steady-state AUC en $C_{\max}$ van aliskiren met 50%. Gelijktijdige toediening van aliskiren had geen significante invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, metformine of amlodipine. Als gevolg daarvan is een aanpassing van de dosis van aliskiren of van deze gelijktijdig toegediende geneesmiddelen niet nodig.
- De biologische beschikbaarheid van digoxine en verapamil kan licht gedaald zijn door aliskiren.

- *CYP450 interacties*

Aliskiren heeft geen remmende werking op de CYP450 iso-enzymen (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 en 3A). Aliskiren heeft geen inducerende werking op CYP3A4. Daardoor wordt er geen effect verwacht van aliskiren op de systemische blootstelling van middelen die een remmende of inducerende werking hebben op deze enzymen of erdoor worden gemetaboliseerd. Aliskiren wordt minimaal gemetaboliseerd door de cytochroom P450 enzymen, waardoor er geen interacties door remming of inductie van CYP450 iso-enzymen worden verwacht. CYP3A4-remmers hebben echter vaak ook een effect op P-gp. Een verhoogde blootstelling aan aliskiren kan daarom verwacht worden tijdens de gelijktijdige toediening van CYP3A4 remmers die ook P-gp remmen (zie andere P-glycoproteïne referenties in rubriek 4.5).

- *P-gp-substraten of zwakke P-gp-remmers*

Geen relevante interacties met atenolol, digoxine, amlodipine of cimetidine zijn waargenomen. Wanneer toegediend met atorvastatine (80 mg), steeg de steady-state AUC en C_{max} van aliskiren (300 mg) met 50%. Bij dierexperimenteel onderzoek werd aangetoond dat P-gp een belangrijke bepalende factor is van de biologische beschikbaarheid van aliskiren. Inductoren van P-gp (Sint-Janskruid, rifampicine) zouden daarom de biologische beschikbaarheid van aliskiren kunnen verminderen.

- *Organisch anion-transporterende polypeptide- (OATP-)remmers*

Preklinisch onderzoek duidt erop dat aliskiren een substraat kan zijn van organisch anion-transporterende polypeptiden. Daarom bestaat de mogelijkheid tot interacties tussen OATP-remmers en aliskiren wanneer ze gelijktijdig worden toegediend (zie interacties met vruchtensap).

Informatie over interacties van amlodipine

Effecten van andere geneesmiddelen op amlodipine

Voorzichtigheid is vereist bij gelijktijdig gebruik

- *CYP3A4 inhibitoren*

Bij gelijktijdig gebruik van amlodipine met krachtige of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azoolantimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kan de blootstelling aan amlodipine significant verhogen. De klinische vertaling van deze farmacokinetische fluctuaties kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.

- *CYP3A4 induceerders*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, *Hypericum perforatum*) kan leiden tot een lagere plasmaconcentratie van amlodipine. Amlodipine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in combinatie met CYP3A4-inductoren.

- *Pompelmoessap/grapefruitsap*

Toediening van amlodipine met pompelmoes/grapefruit of pompelmoessap/grapefruitsap wordt niet aanbevolen omdat de biologische beschikbaarheid kan worden verhoogd bij bepaalde patiënten, met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

- *Dantroleen (infuus)*

Bij dieren worden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps waargenomen samen met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. Gezien het risico van hyperkaliëmie wordt aanbevolen om de gelijktijdige toediening van calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die vatbaar zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.

Effecten van amlodipine op andere geneesmiddelen

- De bloeddrukverlagende effecten van amlodipine dragen bij aan de bloeddrukverlagende werking van andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen.
- Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine veroorzaakte een toename van blootstelling aan simvastatine met 77% in vergelijking met alleen simvastatine. Het wordt aanbevolen om de dosis van simvastatine te beperken tot 20 mg per dag bij patiënten die amlodipine nemen.

Geen interacties

- In klinische interactiestudies had amlodipine geen invloed op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Rasilamlo voorschrijven dienen vruchtbare vrouwen te informeren over de mogelijke risico's van gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap. Voorafgaand aan een geplande zwangerschap dient op een geschikte andere bloeddrukverlagende behandeling overgeschakeld te worden, aangezien Rasilamlo niet mag worden gebruikt bij vrouwen die van plan zijn om zwanger te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van aliskiren bij zwangere vrouwen. Aliskiren was niet teratogeen bij ratten of konijnen (zie rubriek 5.3). Andere geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS zijn in verband gebracht met ernstige foetale misvormingen en neonataal overlijden. Zoals met alle geneesmiddelen die een directe werking hebben op het RAAS dient aliskiren niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap te worden gebruikt en vormen het tweede en derde trimester van de zwangerschap vormen een contra-indicatie voor gebruik (zie rubriek 4.3).

De veiligheid van amlodipine bij de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. Reproductieve studies bij ratten hebben geen toxiciteit aangetoond, behalve uitgestelde datum van bevalling en verlengde duur van de bevalling bij doseringen 50 keer groter dan de maximale aanbevolen dosering bij de mens (zie rubriek 5.3). Gebruik tijdens de zwangerschap wordt alleen aanbevolen wanneer er geen veiliger alternatief is en als de ziekte zelf een groter risico met zich meebrengt voor de moeder en de foetus.

Rasilamlo mag niet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap worden gebruikt. Rasilamlo is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Indien een zwangerschap wordt vastgesteld tijdens de behandeling, moet de behandeling met Rasilamlo dus zo snel mogelijk worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aliskiren en/of amlodipine in de moedermelk worden uitgescheiden. Bij zogende ratten werd aliskiren in de melk uitgescheiden.

Aangezien er onvoldoende/beperkte informatie is over de uitscheiding van aliskiren en amlodipine in dierlijke of moedermelk, kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Gebruik van Rasilamlo is daarom niet aan te raden voor vrouwen die borstvoeding geven.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Rasilamlo moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens over de vruchtbaarheid bij gebruik van Rasilamlo.

Bij een aantal patiënten die behandeld werden met calciumkanaalblokkers zijn reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van spermatozoa gerapporteerd. Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid. In één onderzoek bij ratten werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij mannetjes gevonden (zie rubriek 5.3). Bij ratten werd de vruchtbaarheid niet beïnvloed bij doseringen tot aliskiren 250 mg/kg/dag (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines moet men er rekening mee houden dat duizeligheid of sufheid af en toe kan optreden wanneer men met Rasilamlo wordt behandeld.

Amlodipine kan een kleine of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als patiënten die amlodipine gebruiken last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid of misselijkheid, kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het onderstaande veiligheidsprofiel van Rasilamlo is gebaseerd op klinische onderzoeken die met Rasilamlo zijn verricht en op het bekende veiligheidsprofiel van de individuele componenten aliskiren en amlodipine. Veiligheidsinformatie voor Rasilamlo bij patiënten van 75 jaar en ouder is beperkt.

De meest frequente bijwerkingen voor Rasilamlo zijn hypotensie en perifeer oedeem. De bijwerkingen die voordien werden gerapporteerd met een van de afzonderlijke componenten van Rasilamlo (aliskiren en amlodipine) en die zijn opgenomen in de tabel met bijwerkingen, kunnen optreden met Rasilamlo.

Tabel met bijwerkingen:

De bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest frequente, aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. De bijwerkingen die zijn waargenomen met Rasilamlo of bij monotherapie met een of beide van de twee componenten zijn opgenomen in de tabel hieronder. Voor bijwerkingen die zijn waargenomen met meer dan een component van een vaste-doseringscombinatie is de hoogste frequentie vermeld in onderstaande tabel.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden	Leukopenie ^{am} , trombocytopenie ^{am}
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	Anafylactische reacties ^a , overgevoeligheidsreacties ^a
Zeer zelden	Allergische reacties ^{am}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer zelden	Hyperglykemie ^{am}
Psychische stoornissen	
Soms	Slapeloosheid ^{am} , stemmingswisselingen (inclusief angst) ^{am} , depressie ^{am}
Zelden	Verwarring ^{am}

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Slaperigheid ^{am} , hoofdpijn vooral bij het begin van de behandeling ^{am}
Soms	Tremor ^{am} , dysgeusie ^{am} , syncope ^{am} , hypoesthesie ^{am} , paresthesie ^{am}
Zeer zelden	Hypertonie ^{am} , perifere neuropathie ^{am}
Oogaandoeningen	
Soms	Gezichtsstoornissen (inclusief diplopie) ^{am}
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Tinnitus ^{am}
Niet bekend	Vertigo ^a
Hartaandoeningen	
Vaak	Duizeligheid ^{a,am} , hartkloppingen ^{a,am} , perifeer oedeem ^{c,a,am*}
Zeer zelden	Myocardinfarct ^{am} , hartritmestoornis (waaronder bradycardie, ventrikeltachycardie en boezemfibrilleren) ^{am}
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Opvlieger ^{am} , hypotensie ^{c,a,am}
Zeer zelden	Vasculitis ^{am}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu ^{a,am} , rinitis ^{am} , hoest ^{a,am}
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak	Diarree ^a , buikpijn ^{am} , misselijkheid ^{a,am}
Soms	Overgeven ^{a,am} , dyspepsie ^{am} , veranderd stoelgangpatroon (inclusief diarree en constipatie) ^{am} , droge mond ^{am}
Zeer zelden	Pancreatitis ^{am} , gastritis ^{am} , hyperplasie van het tandvlees ^{am}
Lever- en galaandoeningen	
Zeer zelden	Hepatitis ^{a,am} , geelzucht ^{a,am} , verhoogde leverenzymen (meestal in overeenstemming met cholestase) ^{am}
Niet bekend	Leverstoornis ^{a,**} , leverfalen ^{a,***}
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	“Severe cutaneous adverse reactions” (SCARs) inclusief Stevens-Johnson syndroom ^a , toxische epidermale necrolyse (TEN) ^a , orale mucosale reacties ^a , huiduitslag ^{a,am} , pruritus ^{a,am} , urticarie ^{a,am} , alopecia ^{am} , purpura ^{am} , ontkleuring van de huid ^{am} , hyperhidrose ^{am} , exantheem ^{am}
Zelden	Angioedeem ^a , erytheem ^a
Zeer zelden	Multiform erythem ^{am} , exfoliatieve dermatitis ^{am} , Stevens-Johnson-syndroom ^{am} , Quincke oedeem ^{am} , photosensibiliteit ^{am}
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak	Arthralgie ^{a,am} , zwelling van de enkel ^{am}
Soms	Myalgie ^{am} , spierspasmen ^{am} , rugpijn ^{am}
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Acuut nierfalen ^a , nierfunctiestoornis ^a , mictiestoornis ^{am} , nycturie ^{am} , toegenomen frequentie van urineren ^{am}
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Impotentie ^{am} , gynaecomastie ^{am}

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid ^{am}
Soms	Pijn op de borst ^{am} , asthenie ^{am} , pijn ^{am} , malaise ^{am}
Onderzoeken	
Vaak	Hyperkaliëmie ^a
Soms	Verhoogde leverenzymen ^a , gewichtstoename ^{am} , gewichtsafname ^{am}
Zelden	Verlaagd haemoglobinegehalte ^a , verlaagd hematocriet ^a , verhoogd creatininegehalte in het bloed ^a
Niet bekend	Hyponatriëmie ^a

^c Bijwerking waargenomen bij Rasilamlo

^a Bijwerking waargenomen bij monotherapie met aliskiren

^{am} Bijwerking waargenomen bij monotherapie met amlodipine

* Perifeer oedeem is een bekende, dosisafhankelijke bijwerking van amlodipine en is ook gemeld bij aliskirenbehandeling gedurende postmarketingervaring. De meest gemelde bijwerking van Rasilamlo bij klinisch onderzoek bestond uit perifeer oedeem, dat voorkwam met een frequentie lager dan of gelijk aan de frequentie bij de overeenkomende amlodipinedosis, maar hoger dan de frequentie bij aliskiren.

** Geïsoleerde gevallen van leverstoornis met klinische symptomen en uit laboratoriumonderzoek verkregen bewijs van meer uitgesproken leverdisfunctie.

*** Waaronder één geval van 'fulminant leverfalen' gerapporteerd in de postmarketingervaring, waarbij een causale relatie met aliskiren niet kan worden uitgesloten.

Aanvullende informatie over de afzonderlijke componenten

Met Rasilamlo kunnen bijwerkingen optreden die eerder gemeld zijn met een van de afzonderlijke componenten, zelfs als ze niet bij klinische onderzoeken zijn waargenomen.

Aliskiren

Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen:

Tijdens de behandeling met aliskiren traden overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylactische reacties en angio-oedeem, op.

Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwamen angio-oedeem en overgevoeligheidsreacties zelden voor tijdens de behandeling met aliskiren en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of comparatoren.

Gevalen van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem (zwellen van het gezicht, de lippen, de keel en/of de tong) werden ook gerapporteerd tijdens postmarketingervaring. Bij enkele van deze patiënten was sprake van een voorgeschiedenis van angio-oedeem of klachten die kunnen wijzen op angio-oedeem, dat/die in sommige gevallen was/waren opgetreden na gebruik van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze angio-oedeem kunnen veroorzaken, waaronder RAAS-remmers (ACE-remmers of ARB's).

Uit postmarketingervaring zijn gevallen van angio-oedeem en angio-oedeemachtige reacties gerapporteerd na co-administratie van aliskiren met ACE-remmers en/of ARBs.

Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylactische reacties, zijn ook gemeld tijdens postmarketingervaring (zie rubriek 4.4).

Indien bepaalde verschijnselen optreden die kunnen wijzen op een overgevoeligheidsreactie/angio-oedeem (in het bijzonder moeilijkheden om te ademen, of om te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwellen van het aangezicht, de extremiteiten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid) moeten patiënten stoppen met de behandeling en hun arts raadplegen (zie rubriek 4.4).

Artralgie werd gemeld tijdens postmarketingervaring. In sommige gevallen was dit onderdeel van een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens postmarketingervaring werden renale disfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4).

Onderzoeken

In gecontroleerde klinische onderzoeken werden klinisch relevante wijzigingen in standaard laboratoriumparameters soms geassocieerd met de toediening van aliskiren. In klinische onderzoeken bij hypertensieve patiënten had aliskiren geen klinisch belangrijke effecten op totaal cholesterol, “high-density” lipoproteïne-cholesterol (HDL-C), nuchtere triglyceriden, nuchtere glucose of urinezuur.

Hemoglobine en hematocriet: Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet (gemiddelde dalingen van respectievelijk ongeveer 0,05 mmol/l en 0,16 volumeprocent). Er waren geen patiënten die de behandeling als gevolg van anemie stopzetten. Dit effect is ook waargenomen met andere geneesmiddelen die een werking hebben op het RAAS, zoals ACE-remmers en ARB's.

Serumkalium: Stijgingen in serumkalium werden waargenomen met aliskiren en deze kunnen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van andere middelen die inwerken op het RAAS of door NSAIDs. In overeenstemming met de standaard medische praktijk wordt periodieke bepaling van de nierfunctie inclusief van de elektrolyten in serum aanbevolen wanneer gelijktijdige toediening wordt overwogen.

Pediatrische patiënten: Gebaseerd op de beperkte hoeveelheid gegevens over veiligheid afkomstig uit een farmacokinetische studie over behandeling met aliskiren bij 39 hypertensieve kinderen van 6-17 jaar oud wordt aangenomen dat de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen dezelfde zijn als er wordt waargenomen bij hypertensieve volwassenen. Zoals voor andere RAAS blokkers is hoofdpijn een bijwerking die vaak voorkomt bij kinderen die met aliskiren worden behandeld.

Amlodipine

Uitzonderlijke gevallen van extrapiramidaal syndroom zijn gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is geen ervaring met overdosering bij gebruik van Rasilamlo. De meest waarschijnlijke uiting van overdosering bij gebruik van Rasilamlo is hypotensie, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren en amlodipine.

Met aliskiren is hypotensie de meest waarschijnlijke uiting van overdosering, als gevolg van het antihypertensief effect van aliskiren.

Met amlodipine suggereren beschikbare gegevens dat een grote overdosis kan leiden tot excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie. Uitgesproken en waarschijnlijk verlengde systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop zijn gemeld bij amlodipine.

Behandeling

Als symptomatische hypotensie optreedt met Rasilamlo, moet een ondersteunende behandeling worden ingesteld.

Klinisch significante hypotensie als gevolg van amlodipine overdosering vraagt om actieve cardiovasculaire ondersteuning waaronder frequente controle van de cardiale en respiratoire functie, verhoging van de extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistof volume en de urineproductie.

Een vasoconstrictor kan nuttig zijn bij het herstellen van de vasculaire tonus en de bloeddruk, op voorwaarde dat er geen contra-indicatie is voor het gebruik ervan. Intraveneus calciumgluconaat kan van toegevoegde waarde zijn vanwege het omkeren van de effecten van calciumkanaalblokkade.

Maagspoeling kan in sommige gevallen nuttig zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van actieve kool tot 2 uur na toediening van amlodipine 10 mg de absorptiesnelheid van amlodipine kan verlagen.

Aangezien amlodipine zich sterk aan eiwitten bindt, zal dialyse waarschijnlijk geen voordeel geven.

Tijdens een studie die werd uitgevoerd bij patiënten met “end stage renal disease” (ESRD) die nierdialyse kregen, was de klaring van aliskiren tijdens dialyse laag (<2% van de orale klaring). Daarom is dialyse niet adequaat om een overdosering met aliskiren te behandelen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: stoffen werkend op het renine-angiotensinesysteem, renineremmers, ATC-code: C09XA53

Rasilamlo combineert twee antihypertensiva met complementaire werkingsmechanismen om de bloeddruk bij patiënten met essentiële hypertensie onder controle te brengen: aliskiren, dat behoort tot de klasse van de directe renineremmers, en amlodipine, dat behoort tot de klasse van de calciumantagonisten.

Rasilamlo

Het gebruik van combinatiebehandeling met aliskiren en amlodipine berust op het gegeven dat deze twee geneesmiddelen inwerken op verschillende maar complementaire bloeddrukregulerende systemen. Calciumkanaalblockers verhinderen de instroom van calcium in de cellen van het gladde spierweefsel in de vaatwand en voorkomen zo het samentrekken van de cellen van het gladde spierweefsel en vasoconstrictie. Renineremmers onderdrukken de enzymactiviteit van renine en blokkeren zo de vorming van angiotensine II, de belangrijkste effector van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS). Angiotensine II leidt tot vasoconstrictie en reabsorptie van natrium en water. Amlodipine heeft dus een rechtstreeks remmend effect op de vasoconstrictie en vermindert de vasculaire weerstand, terwijl aliskiren, middels regulatie van de angiotensine II-productie, ook de vasoconstrictie kan remmen, maar tevens de vocht- en natriumbalans op een niveau brengt dat benodigd is voor normotensieve omstandigheden. De gecombineerde werking van aliskiren en amlodipine op deze twee centrale bloeddrukregulerende factoren (vasoconstrictie en RAAS-gemedieerde hypertensieve effecten) zorgt voor sterkere antihypertensief effecten dan gebruik van monotherapie.

Rasilamlo is bestudeerd bij verscheidene onderzoeken met groepen die de werkzame stoffen of placebo kregen en langlopende onderzoeken, waaraan in totaal 5.570 patiënten met lichte tot matige hypertensie (diastolische bloeddruk van 90-109 mmHg) deelnamen.

Bij hypertensieve patiënten die niet gecontroleerd worden door de component monotherapieën, geeft een eenmaal daagse toediening van Rasilamlo een dosisafhankelijke klinisch relevante daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk.

Wanneer het wordt toegediend aan patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle is door aliskiren of amlodipine, resulteert Rasilamlo in grotere bloeddrukdalingen na een week van behandeling dan de component monotherapieën en een bijna-maximaal effect wordt bereikt na vier weken van therapie.

Bij een onderzoek onder 820 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met aliskiren 300 mg, leidde de combinatie van aliskiren/amlodipine 300 mg/10 mg tot een gemiddelde daling van de systolische/diastolische bloeddruk van 18,0/13,1 mmHg; deze daling was significant sterker dan die bij monotherapie met aliskiren 300 mg. De combinatiebehandeling vertoonde ook bij een dosis van 300 mg/5 mg een statistisch significant sterkere bloeddrukverlaging dan monotherapie met aliskiren 300 mg. Bij een subgroep van 584 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukverlagingen van 7,9/4,8 mmHg en 11,7/7,7 mmHg respectievelijk voor de 300/5 mg en 300/10 mg sterktes, in vergelijking met 300 mg aliskiren (De subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in systolische bloeddruk (SBP) ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek met 847 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met amlodipine 10 mg, leidde combinatiebehandeling met aliskiren/amlodipine 150 mg/10 mg en 300 mg/10 mg tot een gemiddelde verlaging van de systolische/diastolische bloeddruk van respectievelijk 11,0/9,0 mmHg en 14,4/11,0 mmHg; deze daling was statistisch significanter dan die bij monotherapie met amlodipine 10 mg. Bij een subgroep van 549 patiënten, gaf de combinatie van aliskiren/amlodipine aanvullende systolische/diastolische gemiddelde bloeddrukdalingen van 4,0/2,2 mmHg en 7,6/4,7 mmHg respectievelijk voor de 150/10 mg en 300/10 mg sterktes vergeleken met 10 mg amlodipine (de subgroep bestaat uit patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

Bij een onderzoek, met 545 gerandomiseerde patiënten die niet voldoende reageerden op behandeling met 5 mg amlodipine, leidde combinatiebehandeling met aliskiren 150 mg/amlodipine 5 mg in een grotere bloeddrukverlaging dan de patiënten die op amlodipine 5 mg bleven.

In een 8-weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, parallele groep factoriële studie bij 1.688 gerandomiseerde patiënten met milde tot matige hypertensie, gaf behandeling met Rasilamlo bij doseringen van 150 mg/5 mg tot 300 mg/10 mg dosis-afhankelijke klinisch relevante bloeddrukdalingen (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/14,0 en 23,9/16,5 mmHg, ten opzichte van 15,4/10,2 mmHg voor aliskiren 300 mg, 21,0/13,8 mmHg voor amlodipine 10 mg en 6,8/5,4 mmHg met placebo in een populatie van patiënten met een gemiddelde bloeddruk van 157,3/99,7 mmHg. Deze waren statistisch significant versus placebo en aliskiren voor alle doseringen. De bloeddrukdalingen met de combinatie werden gehandhaafd gedurende de gehele 24-uurs dosisinterval. In een subgroep van 1.069 patiënten, gaf Rasilamlo een gemiddelde bloeddrukdaling (systolisch/diastolisch) variërend tussen 20,6/13,6 en 24,2/17,3 mmHg (de subset van patiënten zonder afwijkende waarden, gedefinieerd als het verschil in SBP ≥ 10 mmHg bij aanvang of eindpunt).

De veiligheid van Rasilamlo is geëvalueerd in studies van maximaal een jaar looptijd.

Het effect van Rasilamlo op sterfte ongeacht de oorzaak, cardiovasculaire sterfte, cardiovasculaire morbiditeit en doelorgaanbeschadiging is op dit moment nog niet bekend.

Rasilamlo is toegediend aan meer dan 2.800 patiënten die deelnamen aan inmiddels afgeronde klinische onderzoeken, en 372 van deze patiënten werden behandeld gedurende een jaar of langer. Behandeling met Rasilamlo bij doses tot 300 mg/10 mg resulteerde in een totale incidentie van bijwerkingen die vergelijkbaar was met de incidentie bij gebruik van monotherapie met de afzonderlijke componenten. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met het geslacht, de leeftijd, de BMI, het ras of de etnische achtergrond. Er traden geen nieuwe bijwerkingen op die specifiek bij gebruik van Rasilamlo voorkwamen; de bijwerkingen die optraden waren bijwerkingen waarvan bekend was dat ze kunnen voorkomen bij gebruik van de afzonderlijke monotherapieën. Bij een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek onder 1.688 patiënten met lichte of matige hypertensie moest bij 1,7% van de patiënten uit de Rasilamlogroep en bij 1,5% van de patiënten uit de placebogroep de behandeling worden stopgezet als gevolg van een klinische bijwerking.

Aliskiren

Aliskiren is een oraal werkzame, niet-peptide, krachtige en selectieve directe remmer van humaan renine.

Door remming van het enzym renine, remt aliskiren het RAAS aan het begin van de cascade, waardoor de omzetting van angiotensinogeen tot angiotensine I wordt voorkomen en de angiotensine I en angiotensine II spiegels afnemen. Terwijl andere geneesmiddelen met een remmende werking op het RAAS (ACE-remmers en angiotensine II-receptorblokkers (ARB's)) een compenserende verhoging van de plasmarenineactiviteit (PRA) veroorzaken, zorgt een behandeling met aliskiren bij hypertensieve patiënten voor een daling van de PRA met ongeveer 50 tot 80%. Vergelijkbare dalingen werden waargenomen wanneer aliskiren met andere antihypertensiva werd gecombineerd. De klinische implicaties van het verschil in effect op de PRA zijn op dit ogenblik niet bekend.

Hypertensie

Bij hypertensieve patiënten leidde een eenmaal daagse toediening van aliskiren in doses van 150 mg en 300 mg tot een dosisafhankelijke daling van zowel de systolische als de diastolische bloeddruk. Deze hield aan tijdens het volledige 24-uurs dosisinterval (waarbij het effect aanhield tot 's ochtends vroeg) met een gemiddelde piek- tot dalverhouding voor diastolische reactie van maximaal 98% voor de dosis van 300 mg. 85 tot 90% van het maximale bloeddrukverlagende effect werd na 2 weken waargenomen. Het bloeddrukverlagende effect hield aan tijdens een langdurige behandeling en was onafhankelijk van de leeftijd, het geslacht, de BMI en de etnische afkomst. Aliskiren is bestudeerd bij 1.864 patiënten van 65 jaar of ouder, en bij 426 patiënten van 75 jaar of ouder.

Onderzoeken met een monotherapie van aliskiren hebben bloeddrukverlagende effecten aangetoond die vergelijkbaar zijn met andere klassen van antihypertensiva, met inbegrip van ACE-remmers en ARB's. In vergelijking met een diureticum (hydrochloorthiazide – HCTZ) verlaagde aliskiren 300 mg de systolische/diastolische bloeddruk tot 17,0/12,3 mmHg, ten opzichte van 14,4/10,5 mmHg voor HCTZ 25 mg na een 12 weken durende behandeling.

Onderzoeken met een combinatietherapie zijn beschikbaar met aliskiren toegevoegd aan het diureticum hydrochloorthiazide en de bètablokker atenolol. Deze combinaties werden goed verdragen. Aliskiren veroorzaakte een additief bloeddrukverlagend effect wanneer toegevoegd aan hydrochloorthiazide.

De werkzaamheid en veiligheid van een aliskiren-gebaseerde therapie werden vergeleken met een ramipril-gebaseerde therapie in een 9-maanden durende non-inferioriteitsstudie bij 901 oudere patiënten (≥ 65 jaar) met essentiële systolische hypertensie. Aliskiren 150 mg of 300 mg per dag of ramipril 5 mg of 10 mg per dag werden toegediend gedurende 36 weken met optionele add-on therapie van hydrochloorthiazide (12,5 mg of 25 mg) in week 12, en amlodipine (5 mg of 10 mg) in week 22. Gedurende de periode van 12 weken verlaagde de aliskiren monotherapie de systolische / diastolische bloeddruk met 14,0/5,1 mmHg, in vergelijking met 11,6/3,6 mmHg voor ramipril, consistent met aliskiren dat niet-inferieur is aan ramipril met de gekozen doseringen en de verschillen in de systolische en diastolische bloeddruk waren statistisch significant. Verdraagbaarheid was vergelijkbaar in beide behandelingsarmen, maar hoest werd vaker gemeld bij het ramipril regime dan het aliskiren regime (14,2% vs 4,4%), terwijl diarree meer voorkwam bij het aliskiren regime dan bij het ramipril regime (6,6% vs 5,0%).

Tijdens een 8 weken durende studie bij 754 hypertensieve oude (≥ 65 jaar) en zeer oude patiënten (30% ≥ 75 jaar) gaf een dosis van aliskiren van 75 mg, 150 mg en 300 mg een statistisch significant grotere daling van de bloeddruk (zowel systolisch als diastolisch) in vergelijking met placebo. Er werd geen bijkomend bloeddrukverlagend effect waargenomen met 300 mg aliskiren vergeleken met 150 mg aliskiren. De drie doseringen werden allemaal goed verdragen bij zowel oude als zeer oude patiënten.

Er was geen bewijs van hypotensie bij de eerste dosis en er was geen effect op de polsslag bij patiënten die in gecontroleerde klinische onderzoeken behandeld werden. Overmatige hypotensie trad soms op (0,1%) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie die alleen met aliskiren werden behandeld. Ook trad hypotensie soms op ($< 1\%$) tijdens een combinatietherapie met andere antihypertensiva. Na stopzetting van de behandeling verviel de bloeddruk geleidelijk terug in de uitgangswaarden over een periode van enkele weken; er was geen bewijs voor een reboundeffect voor de bloeddruk of PRA.

In een 36 weken durende studie met 820 patiënten met ischemische linker ventrikel dysfunctie werd met aliskiren geen verandering van ventriculaire remodellering waargenomen, bepaald door het linker ventriculaire eindsystolisch volume in vergelijking met placebo dat boven op de basistherapie werd gegeven.

Het gecombineerde aantal van cardiovasculair overlijden, hospitalisatie voor hartfalen, terugkerende hartaanval, beroerte en reanimatie na plotselinge dood was gelijk in de aliskirengroep en de placebogroep. Daarnaast zag men bij patiënten die aliskiren kregen een significant hoger aantal met hyperkaliëmie, hypotensie en nierfunctiestoornissen in vergelijking met de placebogroep.

Aliskiren werd geëvalueerd voor cardiovasculaire en/of renale voordelen tijdens een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 8.606 patiënten met type 2 diabetes en chronische nieraandoeningen (aangetoond met proteïnurie en/of GFR < 60 ml/min/1,73 m²) met of zonder cardiovasculaire aandoeningen. Bij de meeste patiënten was de arteriële bloeddruk onder controle op baseline. Het primaire eindpunt was een samenstelling van cardiovasculaire en renale complicaties.

In deze studie werd aliskiren 300 mg vergeleken met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de standaardtherapie met een angiotensineconverterend enzymremmer of een angiotensinereceptorblokker. De studie werd vervroegd stopgezet omdat het onwaarschijnlijk was dat de deelnemers voordeel hadden van aliskiren. De uiteindelijke studieresultaten toonden een hazard ratio aan voor het primaire eindpunt van 1,097 in het voordeel van placebo (95,4% betrouwbaarheidsinterval: 0,987, 1,218, tweezijdig $p=0,0787$). Daarboven werd een verhoogd aantal bijwerkingen waargenomen met aliskiren vergeleken met placebo (38,2% versus 30,3%). Er was in het bijzonder een verhoogde incidentie van renale disfunctie (14,5% versus 12,4%), hyperkaliëmie (39,1% versus 29,0%), hypotensie-gerelateerde bijwerkingen (19,9% versus 16,3%) en aangetoonde beroerte eindpunten (3,4% versus 2,7%). Er was een verhoogde incidentie van beroerte bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Aliskiren 150 mg (verhoogd tot 300 mg indien goed verdragen) toegevoegd aan de standaardtherapie werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 1.639 patiënten met een verminderde ejectiefractie die in het ziekenhuis verbleven voor een voorval van acuut hartfalen (NYHA Klasse III–IV) en hemodynamisch stabiel waren bij baseline. Het primaire eindpunt was overlijden door cardiovasculaire oorzaak of re-hospitalisatie door hartfalen binnen 6 maanden; secundaire eindpunten werden binnen 12 maanden geëvalueerd.

De studie toonde geen voordeel aan van aliskiren wanneer toegediend in aanvulling op de standaard behandeling voor acuut hartfalen en een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij patiënten met diabetes mellitus. Studieresultaten toonden een niet-significant effect aan van aliskiren met een hazard ratio van 0,92 (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren versus placebo). Verschillende behandelingseffecten van aliskiren werden gemeld voor algemene mortaliteit binnen 12 maanden, afhankelijk van de status van de diabetes mellitus. In de subgroep van patiënten met diabetes mellitus was de hazard ratio 1,64 in het voordeel van placebo (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,15-2,33), terwijl de hazard ratio in de subgroep van patiënten zonder diabetes 0,69 was, in het voordeel van aliskiren (95% betrouwbaarheidsinterval: 0,50-0,94); p -waarde voor interactie = 0,0003. Een verhoogde incidentie van hyperkaliëmie (20,9% versus 17,5%), gestoorde nierfunctie/nierfalen (16,6% versus 12,1%) en hypotensie (17,1% versus 12,6%) werden gemeld in de aliskiren-groep in vergelijking met placebo en was hoger bij de patiënten met diabetes.

De effecten van aliskiren op de mortaliteit en de cardiovasculaire morbiditeit zijn momenteel niet bekend.

Langetermijn gegevens over de werkzaamheid van aliskiren bij patiënten met hartfalen zijn momenteel niet beschikbaar.

Elektrofysiologie van het hart

Er werd geen effect op het QT-interval gemeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo en actief gecontroleerd onderzoek waarin standaard- of Holter-elektrocardiografie werd gebruikt.

Amlodipine

De component amlodipine van Rasilamlo remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspier en de gladde spieren van de bloedvaten. Het mechanisme van de bloeddrukverlagende werking van amlodipine is te verklaren door het direct relaxerend effect op de gladde spieren van de bloedvaten, wat leidt tot een verlaging van perifere vasculaire weerstand en van de bloeddruk. Experimentele gegevens wijzen erop dat amlodipine zowel aan dihydropyridinebindingsplaatsen als aan niet-dihydropyridinebindingsplaatsen bindt.

De contractie van de hartspier en van de gladde spieren van de bloedvaten is afhankelijk van de instroom van extracellulaire calciumionen in deze cellen via specifieke ionenkanalen.

Bij patiënten met hypertensie resulteert de toediening van therapeutische doses amlodipine in vasodilatatie, wat leidt tot een vermindering van de bloeddruk in liggende en in staande houding. Bij chronische toediening gaat deze daling van de bloeddruk niet gepaard met een significante verandering van de hartfrequentie of van de plasmacatecholaminespiegels.

Zowel bij jonge als bij oudere patiënten bestaat er een correlatie tussen de plasmaconcentraties en het effect.

Bij hypertensiepatiënten met een normale nierfunctie resulteerden therapeutische doses amlodipine in een verlaging van de renale vasculaire weerstand en een verhoging van de glomerulaire filtratiesnelheid en van de effectieve renale plasma flow, zonder verandering van de filtratiefraction of van de proteïnurie.

Zoals bij andere calciumkanaalblokkers hebben hemodynamische metingen van de hartfunctie in rusttoestand en tijdens inspanningen (of pacing) bij patiënten met een normale ventrikelfunctie die met amlodipine behandeld werden, over het algemeen een kleine toename van de cardiale index aangetoond, zonder significante beïnvloeding van dP/dt of van de linkerventrikel einddiastolische druk of volume. In hemodynamische onderzoeken werd amlodipine niet in verband gebracht met een negatief inotroop effect wanneer een dosis die binnen het therapeutisch dosisbereik ligt aan intacte dieren en mensen werd toegediend, zelfs niet wanneer amlodipine samen met bètablokkers aan mensen werd toegediend.

Amlodipine wijzigt de functie van de sinuatriale knoop of de atrioventriculaire geleiding bij intacte dieren of mensen niet. In klinische onderzoeken waarin amlodipine samen met bètablokkers aan patiënten met hypertensie of angina pectoris werd toegediend, werden geen ongewenste effecten op de elektrocardiografische parameters waargenomen.

Van amlodipine is aangetoond dat het gunstige klinische effecten heeft bij patiënten met chronische stabiele angina pectoris, vasospastische angina en via angiografie aangetoonde coronaire hartziekte.

Gebruik bij patiënten met hartfalen

Calciumkanaalblokkers, met inbegrip van amlodipine, moeten met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met congestief hartfalen, aangezien zij het risico van toekomstige cardiovasculaire voorvallen en mortaliteit mogelijk doen toenemen.

Gebruik bij patiënten met hypertensie

Er is een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar de morbiditeit en mortaliteit uitgevoerd met de naam 'Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial' (ALLHAT) ter vergelijking van nieuwere therapieën, amlodipine 2,5-10 mg/dag (calciumkanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/dag (ACE-remmer), met het thiazidediureticum chloortalidon 12,5-25 mg/dag als eerstelijnsbehandeling bij lichte tot matige hypertensie.

Er werden in totaal 33.357 hypertensiepatiënten van 55 jaar of ouder gerandomiseerd en deze werden gedurende gemiddeld 4,9 jaar gevolgd. De patiënten hadden minstens één extra risicofactor voor coronaire hartziekte, bijvoorbeeld een eerder myocardiinfarct of cerebrovasculair accident (>6 maanden voor opname in het onderzoek) of een geregistreerde andere atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (totaal 51,5%), diabetes type 2 (36,1%), HDL-cholesterolgehalte <35 mg/dl of <0,906 mmol/l (11,6%), via elektrocardiografie of echocardiografie vastgestelde linkerventrikelhypertrofie (20,9%) of recentelijk roken (21,9%).

Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt bestaande uit fatale coronaire hartziekte of niet-fataal myocardiinfarct. Wat betreft het primaire eindpunt bestond er geen significant verschil tussen behandeling op basis van amlodipine en behandeling op basis van chloortalidon: risk ratio (RR) 0,98, 95% BI (0,90-1,07) $p=0,65$. Met betrekking tot de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) bij de amlodipinegroep significant hoger dan bij de chloortalidongroep (respectievelijk 10,2% en 7,7%, RR 1,38, 95% BI [1,25-1,52] $p<0,001$). Wat betreft mortaliteit ongeacht de oorzaak bestond er echter geen significant verschil tussen de behandeling op basis van amlodipine en de behandeling op basis van chloortalidon RR 0,96, 95% BI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting van de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Rasilamlo in alle subgroepen van pediatrische patiënten met essentiële hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Aliskiren

Absorptie

Na orale absorptie worden piekplasmaconcentraties van aliskiren na 1-3 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van aliskiren is ongeveer 2-3%. Vetrijke maaltijden verminderen de $C_{\max}$ met 85% en AUC met 70%. Bij steady-state verminderen maaltijden met laag vetgehalte de $C_{\max}$ met 76% en de $AUC_{0-\tau}$ met 67% bij hypertensieve patiënten. Steady-state plasmaspiegels worden binnen 5-7 dagen na een eenmaal daagse toediening bereikt en steady-state spiegels zijn ongeveer twee keer zo groot als de aanvangsdosis.

Transporters

MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) bleek het belangrijkste effluxsysteem te zijn dat betrokken is bij de intestinale absorptie en galexcretie van aliskiren in preklinische studies.

Distributie

Na intraveneuze toediening is het gemiddelde distributievolume bij steady-state ongeveer 135 liter, wat erop wijst dat aliskiren in grote mate in de extravasculaire ruimte gedistribueerd wordt. De binding van aliskiren aan plasma-eiwit is matig (47-51%) en onafhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie en eliminatie

De gemiddelde halfwaardetijd bedraagt ongeveer 40 uur (een bereik van 34-41 uur). Aliskiren wordt voornamelijk ongewijzigd in de feces uitgescheiden (78%). Ongeveer 1,4% van de totale orale dosis wordt gemetaboliseerd. Het enzym dat voor dit metabolisme verantwoordelijk is, is CYP3A4. Ongeveer 0,6% van de dosis wordt na orale toediening in de urine teruggevonden. Na intraveneuze toediening bedraagt de gemiddelde plasmaklaring ongeveer 9 l/uur.

Lineariteit

Blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan de verhoging in dosis. Na toediening van een enkele dosis binnen het dosisbereik van 75 tot 600 mg, resulteerde een 2-voudige dosisverhoging in respectievelijk een ~2,3- en 2,6-voudige verhoging in AUC en $C_{\max}$. Bij steady-state kan de niet-lineariteit meer uitgesproken zijn. Er zijn geen mechanismen vastgesteld die verantwoordelijk zijn voor de afwijking van lineariteit. Een mogelijk mechanisme is de verzadiging van de transporters op de absorptieplaats of bij de hepatobiliaire klaringsweg.

Pediatrische patiënten

In een farmacokinetische studie met behandeling met aliskiren bij 39 pediatrische patiënten met hypertensie in de leeftijd van 6 tot 17 jaar met een dagelijkse dosis van 2 mg/kg of 6 mg/kg aliskiren toegediend als korrels (3,125 mg/tablet), waren de farmacokinetische parameters gelijk aan die bij volwassenen. De resultaten van deze studie hebben niet aangetoond dat leeftijd, gewicht of geslacht een significant effect hebben op de systemische blootstelling aan aliskiren (zie rubriek 4.2).

Resultaten van een *in vitro* humaan weefselonderzoek naar MDR1 wezen op een leeftijds- en weefselafhankelijk patroon van MDR1- (P-gp-) transportermaturatie. Een hoge interindividuele variabiliteit van mRNA-expressieniveaus werd waargenomen (tot 600-voudig). In de lever was mRNA-expressie van MDR1 statistisch significant lager bij monsters van foetussen, neonaten en kinderen tot en met 23 maanden.

De leeftijd waarop het transportsysteem matuur is, kan niet worden bepaald. Er is een potentieel voor te hoge blootstelling aan aliskiren bij kinderen met een immatuur MDR1- (P-gp-)systeem (zie “Transporters” hierboven en rubrieken 4.2, 4.4 en 5.3).

Amlodipine

Absorptie

Na orale toediening van therapeutische doses van uitsluitend amlodipine worden de maximale plasmaconcentraties van amlodipine binnen 6-12 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64% tot 80%. De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het gelijktijdig nuttigen van voedsel.

Distributie

Het verdelingsvolume is ongeveer 21 l/kg. *In vitro* onderzoeken met amlodipine hebben aangetoond dat bij patiënten met hypertensie ongeveer 97,5% van het circulerende geneesmiddel aan plasma-eiwitten gebonden is.

Biotransformatie en eliminatie

Amlodipine wordt uitgebreid (ongeveer 90%) in de lever gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten. Tien procent onveranderd amlodipine en 60% van de metabolieten van amlodipine worden via de urine uitgescheiden.

De plasma-eliminatie van amlodipine verloopt bifasisch en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 30 tot 50 uur. Bij herhaalde toediening worden steady-state plasmaspiegels na 7-8 dagen bereikt.

Lineariteit

De farmacokinetiek van amlodipine is lineair binnen het therapeutische doseringsbereik van 5-10 mg.

Aliskiren/amlodipine

Na orale toediening van Rasilamlo wordt de mediane piekplasmaconcentratie voor aliskiren binnen 3 uur en voor amlodipine binnen 8 uur bereikt. De snelheid en mate van absorptie van Rasilamlo komt bij nuchtere patiënten overeen met de snelheid en mate van absorptie van aliskiren en amlodipine wanneer deze als afzonderlijke monotherapieën worden toegediend. Een bio-equivalentie onderzoek onder lichte maaltijd voorwaarden is niet uitgevoerd voor Rasilamlo.

De uitkomsten van een onderzoek naar de invloed van voedsel, waarbij gebruik werd gemaakt van een regulier gebruikte maaltijd met een hoog vetgehalte en de tablet met de vaste dosiscombinatie van 300 mg/10 mg, toonden aan dat voedsel de snelheid en mate van absorptie van aliskiren bij de tablet met de vaste dosiscombinatie even sterk verminderde als bij monotherapie met aliskiren. Net als het geval was bij de formulering voor monotherapie, had voedsel bij de tablet met de vaste dosiscombinatie geen invloed op de farmacokinetiek van amlodipine.

Karakteristieken bij patiënten

Aliskiren

Aliskiren is een effectieve antihypertensief behandeling van eenmaal per dag bij volwassen patiënten, ongeacht het geslacht, de leeftijd, de BMI en de etnische afkomst.

De AUC is 50% hoger bij bejaarden (>65 jaar) dan bij jonge patiënten. Geslacht, gewicht en ras hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van aliskiren.

De farmacokinetiek van aliskiren werd beoordeeld bij patiënten met een verschillende mate van nierinsufficiëntie. De relatieve AUC en $C_{\max}$ van aliskiren bij proefpersonen met een gestoorde nierfunctie varieerden tussen 0,8 en 2 maal het gehalte bij gezonde proefpersonen na toediening van een enkelvoudige dosis en bij steady-state. Deze waargenomen veranderingen hielden echter geen verband met de ernst van de gestoorde nierfunctie. Bij patiënten met een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een aanpassing van de aanvangsdosering van aliskiren niet vereist (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Aliskiren wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

De farmacokinetische eigenschappen van aliskiren werden gevolgd bij patiënten met “end stage renal disease” die nierdialyse kregen. Toediening van een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aliskiren werd in verband gebracht met zeer kleine veranderingen in de farmacokinetiek van aliskiren (verandering van $C_{\max}$ van minder dan 1,2 maal; verhoging van de AUC tot 1,6 maal) in vergelijking met gematchte gezonde vrijwilligers. Het tijdstip van nierdialyse veranderde de farmacokinetiek van aliskiren bij ESRD patiënten niet significant. Daarom is er, als toediening van aliskiren bij nierdialysepatiënten nodig geacht wordt, geen dosisaanpassing vereist bij deze patiënten. Het gebruik van aliskiren wordt echter niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

De farmacokinetiek van aliskiren werd niet significant beïnvloed bij patiënten met een lichte tot ernstige leveraandoening. Daarom is een aanpassing van de aanvangsdosis van aliskiren niet vereist bij patiënten met een licht tot ernstig gestoorde leverfunctie.

Amlodipine

De tijd om piekplasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is vergelijkbaar bij oudere en jongere patiënten. Klaring van amlodipine neigt af te nemen bij oudere patiënten met als gevolg stijging van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd. Toenames van de AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren zoals verwacht voor de patiënt leeftijdsgroep in deze studie (zie rubriek 4.4).

Een populatie farmacokinetische studie is uitgevoerd bij 74 hypertensieve kinderen van 1 tot 17 jaar (met 34 patiënten van 6 tot 12 jaar en 28 patiënten van 13 tot 17 jaar) die een-of tweemaal daags amlodipine kregen tussen 1,25 en 20 mg. Bij kinderen van 6 tot 12 jaar en bij adolescenten van 13-17 jaar was de typische orale klaring (CL/F) respectievelijk 22,5 en 27,4 l/uur, bij mannen en 16,4 en 21,3 l/uur bij vrouwen. Er werd grote variatie in blootstelling tussen individuen waargenomen. De gegevens gemeld bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn beperkt.

De farmacokinetiek van amlodipine wordt niet significant beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de toediening van amlodipine bij patiënten met leverinsufficiëntie. Bij patiënten met leverinsufficiëntie is de klaring van amlodipine verminderd, waardoor de AUC met ongeveer 40-60% toeneemt. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is daarom voorzichtigheid geboden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aliskiren

In een 2 jaar durend onderzoek met ratten en een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen werd het carcinogene vermogen beoordeeld. Er werd geen carcinogeen vermogen vastgesteld. Er werd één colonadenoom en één caecum adenocarcinoom genoteerd bij ratten met de dosis van 1.500 mg/kg/dag maar deze waren niet statistisch significant. Ondanks het bekende irritatievermogen van aliskiren, werden de veiligheidsmarges, die verkregen werden bij de mens bij de dosis van 300 mg tijdens een onderzoek met gezonde vrijwilligers, beschouwd als geschikt bij 9 tot 11-voudig op basis van de fecesconcentraties of 6-voudig op basis van slijmvliesconcentraties in vergelijking met 250 mg/kg/dag in het carcinogeniciteitsonderzoek met ratten.

Aliskiren had geen mutageen vermogen in de *in vitro* en de *in vivo* mutageniciteitsonderzoeken. De tests omvatten *in vitro* tests in bacteriële en zoogdiercellen en *in vivo* beoordelingen bij ratten.

Uit onderzoeken naar de reproductietoxiciteit met aliskiren was er geen bewijs van embryofoetale toxiciteit of teratogeniciteit bij doses tot 600 mg/kg/dag bij ratten of 100 mg/kg/dag bij konijnen. De fertiliteit, prenatale ontwikkeling en postnatale ontwikkeling ondervonden geen invloed bij ratten bij doses tot 250 mg/kg/dag. De doses bij ratten en konijnen leidden tot systemische blootstelling die respectievelijk 1 tot 4 maal en 5 maal hoger waren dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens (300 mg).

Farmacologische veiligheidsonderzoeken toonden geen bijwerkingen op zenuwstelsel-, ademhalingsstelsel- of cardiovasculaire functies. Bevindingen tijdens herhaalde toxiciteitsonderzoeken bij dieren waren consistent betreffende de bekende mogelijkheid van plaatselijke irritatie of de verwachte farmacologische effecten van aliskiren.

Juveniele dierstudies

Een toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 8 dagen postpartum gedurende 4 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Hoge acute mortaliteit (binnen uren) en ernstige morbiditeit werden waargenomen bij 100 en 300 mg/kg/dag (2,3 en 6,8 maal de maximaal aanbevolen humane dosering (*maximum recommended human dose*, MRHD) op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld en waarbij zich geen klachten of prodromale verschijnselen voordeden. De ratio van de letale dosering van 100 mg/kg/dag en de 'no-observed-adverse-effect-level' (NOAEL) van 30 mg/kg/dag is onverwacht laag.

Een ander toxiciteitsonderzoek met herhaalde dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten 14 dagen postpartum gedurende 8 weken met een aliskirendosering van 30, 100 of 300 mg/kg/dag. Vertraagde mortaliteit werd waargenomen bij 300 mg/kg/dag (8,5 maal de MRHD op basis van mg/m² uitgaande van een volwassen patiënt van 60 kg) waarbij de doodsoorzaak niet werd vastgesteld.

Bij de overlevende juveniele ratten werden geen effecten op gedrag of voortplanting waargenomen.

De aliskirenblootstelling in het plasma (AUC) bij ratten van 8 dagen oud was bijna 4 maal hoger dan die bij ratten van 14 dagen oud bij 100 mg/kg/dag. De aliskirenblootstelling in het plasma bij ratten van 14 dagen oud was tussen de 85 en 387 maal hoger dan die bij volwassen ratten ouder dan 64 dagen.

Een onderzoek met eenmalige dosering werd uitgevoerd bij juveniele ratten in de leeftijd van 14, 21, 24, 28, 31 of 36 dagen postpartum. Er werd geen mortaliteit of significante toxiciteit waargenomen. De blootstelling in het plasma was ongeveer 100 maal hoger bij ratten van 14 dagen oud en 3 maal hoger bij ratten van 21 dagen oud vergeleken met volwassen ratten.

Een mechanistische studie werd uitgevoerd om het verband tussen leeftijd, aliskirenblootstelling en de maturatie van MDR1- en OATP2-expressie bij ratten te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat ontwikkelingsveranderingen van aliskirenblootstelling correleerden met de ontogenie van transportermaturatie in jejunum, lever, nieren en hersenen.

De farmacokinetiek van aliskiren werd bepaald bij ratten in de leeftijd van 8 tot 28 dagen na intraveneuze toediening van 3 mg/kg aliskiren. De klaring van aliskiren nam op een leeftijdsafhankelijke wijze toe. De klaring bij ratten van 8 of 14 dagen oud was vergelijkbaar, maar de klaring op deze leeftijden was slechts ongeveer 23% van de klaring bij ratten van 21 dagen oud en 16% van de klaring bij ratten van 28 dagen oud.

Deze studies tonen aan dat de bovenmatige aliskirenblootstelling (>400 maal hoger bij 8 dagen oude ratten vergeleken met volwassen ratten) en de hoge acute toxiciteit bij juveniele ratten wordt veroorzaakt door immatuur MDR1. Dit wijst erop dat bij pediatrische patiënten met immatuur MDR1 er een potentieel is voor te hoge blootstelling aan aliskiren (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

Amlodipine

Over amlodipine zijn uitgebreide, en zowel klinische als niet-klinische, veiligheidsgegevens beschikbaar.

Reproductietoxicologie

Uit reproductieonderzoeken bij ratten en muizen zijn bij doseringen van circa 50 keer de maximale aanbevolen dosering voor de mens op basis van mg/kg verlengde zwangerschapsduur, langere bevallingsduur en hogere jongensterfte gebleken.

Verminderde vruchtbaarheid

Er was geen sprake van een effect op de vruchtbaarheid van ratten die waren behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes gedurende 14 dagen voorafgaand aan het paren) in doses tot 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximale aanbevolen dosis bij de mens van 10 mg/dag op basis van mg/m²). In een ander onderzoek bij ratten, waarin mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met een dosis amlodipinebesilaat die vergelijkbaar is met de dosis bij de mens op een mg/kg-basis, werd een afname van het follikelstimulerend hormoon en van testosteron in plasma gevonden en ook een verlaging van de spermadichtheid en van het aantal volledig ontwikkelde spermatiden en Sertoli-cellen.

Carcinogenese, mutagenese

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in de voeding, met concentraties die waren berekend om dagelijkse doseringswaarden te bieden van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag, vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen vergelijkbaar met, en voor ratten tweemaal* de maximale aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) lag bij muizen, maar niet bij ratten, dicht bij de maximaal verdraagbare dosis.

Onderzoeken naar de mutageniciteit vertoonden noch op gen-, noch op chromosoomniveau geneesmiddelgerelateerde effecten.

*Op basis van een patiënt met een gewicht van 50 kg

Rasilamlo

Preklinische veiligheidsonderzoeken hebben aangetoond dat de combinatie van aliskiren en amlodipine door ratten goed werd verdragen. De bevindingen uit twee en dertien weken durende onderzoeken naar de orale toxiciteit met ratten waren consistent met de bevindingen bij gebruik van aliskiren en amlodipine bij afzonderlijke toediening van deze twee werkzame stoffen. Er was geen sprake van nieuwe toxiciteiten of toenemende ernst van toxiciteiten die in verband werden gebracht met de afzonderlijke componenten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Povidon
Magnesiumstearaat
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Omhulling

Hypromellose
Macrogol
Talk
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

PVC/PCTFE – Alu blisterverpakkingen:
18 maanden

PA/Al/PVC – Alu blisterverpakkingen:
18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten
Multiverpakkingen met 280 tabletten (20 verpakkingen met 14 tabletten)

PVC/polychloortrifluorethyleen (PCTFE) – Alu blisterverpakkingen:
Eenheidsverpakkingen met 30 of 90 tabletten
Verpakking met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 56x1 tablet
Multiverpakkingen met eenheidsdoses (geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdoses) met 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1 tablet)

PA/Alu/PVC – Alu kalenderblisterverpakkingen:
Eenheidsverpakking met 14, 28 of 56 tabletten
Multiverpakkingen met 98 tabletten (2 verpakkingen met 49 tabletten) of 280 tabletten
(20 verpakkingen met 14 tabletten)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of doseringen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/043-056

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 april 2011

Datum van laatste hernieuwing:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>)

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beiden gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN ENKELSTUKSVERPAKKING/ DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
56x1 tablet
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/001	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/010	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/002	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/011	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/003	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/004	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/012	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/007	56x1 tablet (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/005	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/006	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/5 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49x1 tablet bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/013	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/008	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/009	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/014	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Meervoudsverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Meervoudsverpakking met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/013	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/008	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/009	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/014	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)
UITSLUITEND BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING MET EENHEIDSDOSES (PCTFE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN ENKELSTUKSVERPAKKING/ DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
56x1 tablet
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/015	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/024	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/016	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/025	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/017	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/018	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/026	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/021	56x1 tablet (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/019	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/020	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilamlo 150 mg/10 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49x1 tablet bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/027	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/022	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/023	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/028	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 150 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Meervoudsverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Meervoudsverpakking met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/027	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/022	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/023	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/028	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)
UITSLUITEND BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING MET EENHEIDSDOSES (PCTFE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN ENKELSTUKSVERPAKKING/ DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
56x1 tablet
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/029	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/038	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/030	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/039	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/031	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/032	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/040	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/035	56x1 tablet (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/033	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/034	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/5 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49x1 tablet bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/041	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/036	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/037	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/042	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Meervoudsverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Meervoudsverpakking met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/041	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/036	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/037	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/042	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)
UITSLUITEND BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING MET EENHEIDSDOSES (PCTFE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VAN ENKELSTUKSVERPAKKING/ DOOS VAN EENHEIDSVERPAKKING
(geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten

14 tabletten
28 tabletten
30 tabletten
56 tabletten
56x1 tablet
90 tabletten
98 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/043	14 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/052	14 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/044	28 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/053	28 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/045	30 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/046	56 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/054	56 tabletten (PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/049	56x1 tablet (PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/047	90 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/048	98 tabletten (PVC/PCTFE blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rasilamlo 300 mg/10 mg

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENDOOS VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49 tabletten bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 2 verpakkingen die elk 49x1 tablet bevatten.
Onderdeel van een meervoudsverpakking met 20 verpakkingen die elk 14 tabletten bevatten.
Mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/055

98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

EU/1/11/686/050

98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)

EU/1/11/686/051

280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)

EU/1/11/686/056

280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
BUITENVERPAKKING VOOR MEERVOUDSVERPAKKING (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 300 mg aliskiren (als aliskirenhemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als amlodipinebesylaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tabletten

Meervoudsverpakking met 98 (2 verpakkingen van 49) tabletten.
Meervoudsverpakking met 280 (20 verpakkingen van 14) tabletten.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/686/055	98 tabletten (2x49, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/050	98 tabletten (2x49x1, PVC/PCTFE blisterverpakkingen met één eenheidsdosis)
EU/1/11/686/051	280 tabletten (20x14, PVC/PCTFE blisterverpakkingen)
EU/1/11/686/056	280 tabletten (20x14, PA/Alu/PVC blisterverpakkingen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN (PVC/PCTFE OF PA/Alu/PVC)
UITSLUITEND BLISTERVERPAKKINGEN MET KALENDER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Maandag
Dinsdag
Woensdag
Donderdag
Vrijdag
Zaterdag
Zondag

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

GEPERFOREERDE BLISTERVERPAKKING MET EENHEIDSDOSES (PCTFE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletten
Aliskiren/amlodipine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Europharm Limited

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten
Aliskiren/amlodipine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Rasilamlo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Rasilamlo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Rasilamlo?

Rasilamlo bevat twee werkzame stoffen die aliskiren en amlodipine worden genoemd. Beide stoffen helpen een hoge bloeddruk (hypertensie) onder controle te brengen.

Aliskiren is een renineremmer. Het vermindert het gehalte van angiotensine II dat het lichaam kan produceren. Angiotensine II leidt ertoe dat de bloedvaten vernauwen waardoor de bloeddruk stijgt. Door een vermindering van het gehalte van angiotensine II kunnen de bloedvaten ontspannen, waardoor de bloeddruk daalt.

Amlodipine behoort tot een groep geneesmiddelen die calciumkanaalblokkers wordt genoemd en die een hoge bloeddruk onder controle helpen te houden. Door amlodipine verwijden en ontspannen de bloedvaten, waardoor de bloeddruk daalt.

Een hoge bloeddruk vormt een hogere belasting voor het hart en de slagaders. Als dit lange tijd aanhoudt, kan dit de bloedvaten van de hersenen, het hart en de nieren beschadigen en kan dit leiden tot een beroerte, hartfalen, hartaanval of nierfalen. Een daling van de bloeddruk tot een normale waarde vermindert het risico op de ontwikkeling van deze aandoeningen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Rasilamlo wordt gebruikt voor het behandelen van een hoge bloeddruk bij volwassen patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende onder controle is met alleen aliskiren of alleen amlodipine.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Of u bent allergisch voor andere dihydropyridine-afgeleide geneesmiddelen (bekend als calciumkanaalblokkers).
- als u de volgende vormen van angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong):
 - angio-oedeem wanneer u aliskiren inneemt
 - erfelijk angio-oedeem
 - angio-oedeem zonder enige bekende oorzaak
- als u tussen drie en negen maanden zwanger bent
- als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt:
 - ciclosporine (een geneesmiddel gebruikt bij transplantatie om orgaanafstoting te voorkomen of voor andere aandoeningen, bv. reumatoïde artritis of atopische dermatitis)
 - itraconazol (een geneesmiddel om schimmelinfecties te behandelen)
 - kinidine (een geneesmiddel om het hartritme te verbeteren)
- als u diabetes heeft of een nierfunctiestoornis en u wordt behandeld met een van de volgende groepen geneesmiddelen die gebruikt worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een angiotensineconverterend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
 - een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan
- als de patiënt jonger is dan 2 jaar oud.
- als u een erg lage bloeddruk heeft
- als u shock heeft, inclusief cardiogene shock
- als u een vernauwing heeft van de aorta hartklep (aorta stenose)
- als u hartfalen heeft na een acuut hartinfarct

Als een van de hierboven vermelde situaties voor u van toepassing is, neem Rasilamlo dan niet in en bespreek het met uw arts.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u moet braken of diarree heeft, of als u plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen) inneemt
- als u reeds angio-oedeem heeft gehad (moeilijkheden om te ademen, of te slikken, of zwelling van het gezicht, handen en voeten, ogen, lippen en/of tong). Als dit voorvalt, stop dan de inname van Rasilamlo en neem contact op met uw arts
- als u een van de volgende groepen geneesmiddelen neemt die ingenomen worden om hoge bloeddruk te behandelen:
 - een angiotensineconverterend enzymremmer zoals enalapril, lisinopril, ramipril of
 - een angiotensine II-receptorantagonist zoals valsartan, telmisartan, irbesartan
- als u diabetes (een hoog bloedsuikergehalte) heeft
- als u hartproblemen heeft
- als u een zoutarm dieet volgt
- als uw hoeveelheid urine aanzienlijk is gedaald gedurende 24 uur of meer en/of als u ernstige nierproblemen heeft (bv. u heeft dialyse nodig) of een vernauwing of blokkering van de slagaders die uw nieren van bloed voorzien
- als u een gestoorde nierfunctie heeft zal uw arts zorgvuldig overwegen of Rasilamlo geschikt is voor u en zal hij u zorgvuldig willen controleren
- als u leverproblemen (een verstoorde leverfunctie) heeft
- als u een stenose heeft van een renale arterie (een vernauwing van bloedvaten naar één of beide nieren)
- als u ernstig congestief hartfalen heeft (een aandoening van het hart waarbij het hart niet voldoende bloed kan rondpompen in het lichaam)

Uw arts zal regelmatig uw nierfunctie, bloeddruk en het aantal elektrolyten (bv. kalium) in uw bloed controleren.

Zie ook de informatie in de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Rasilamlo is voor gebruik bij volwassenen.

Rasilamlo mag niet worden gebruikt bij kinderen vanaf de geboorte tot jonger dan 6 jaar oud en wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren van 6 jaar tot jonger dan 18 jaar oud.

Ouderen

Bij de meerderheid van de patiënten die 65 jaar zijn of ouder geeft de dosis van 300 mg aliskiren geen bijkomend voordeel bij de bloeddrukverlaging in vergelijking met de 150 mg dosis.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen en Rasilamlo?

Gebruikt u naast Rasilamlo nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- een angiotensine II-receptorantagonist of een angiotensineconverterend enzymremmer (zie ook de informatie in rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?” en “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”).
- geneesmiddelen die gebruikt worden om de bloeddruk te verlagen, plaspillen (geneesmiddelen om de hoeveelheid urine die u produceert te verhogen), met name kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutvervangers of heparine
- ketoconazol, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van schimmelinfecties
- verapamil, een geneesmiddel dat gebruikt wordt om de bloeddruk te verlagen, om het hartritme te verbeteren of om angina pectoris te behandelen
- claritromycine, telithromycine, erytromycine; dit zijn antibiotica die gebruikt worden voor het behandelen van infecties
- amiodaron, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van een afwijkend hartritme
- atorvastatine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hoge cholesterol
- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen)
- anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon)
- rifampicine, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het voorkomen of behandelen van infecties
- sint-janskruid (*hypericum perforatum*), een kruidengeneesmiddel om de stemming te verbeteren
- bepaalde pijnstillers die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd (deze worden vooral gebruikt bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn)
- diltiazem, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van hartproblemen
- ritonavir, een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor het behandelen van virale infecties

Als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt, is het mogelijk dat uw arts uw dosis moet veranderen en/of andere voorzorgsmaatregelen moet nemen:

- furosemide of torasemide, geneesmiddelen die behoren tot het type dat men diuretica noemt en die gebruikt worden voor het verhogen van de hoeveelheid urine die u produceert en die ook gebruikt worden voor het behandelen van een bepaald soort hartprobleem (hartfalen) of oedeem (zwellen)
- sommige geneesmiddelen die gebruikt worden voor het behandelen van infecties, zoals ketoconazol

Waarop moet u letten met eten en drinken?

U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee).

Zwangerschap

Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent (zie rubriek “Wanneer mag u Rasilamlo niet gebruiken?”). Als u zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel gebruikt, moet u onmiddellijk stoppen het te gebruiken en met uw arts overleggen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Uw arts zal u normaal gesproken adviseren te stoppen met het gebruik van Rasilamlo voordat u zwanger wordt, en zal u adviseren om een ander geneesmiddel te nemen in plaats van Rasilamlo. Het gebruik van Rasilamlo wordt vroeg tijdens de zwangerschap afgeraden, en het mag niet worden gebruikt wanneer u langer dan 3 maanden zwanger bent, omdat het bij gebruik na de derde maand van de zwangerschap ernstig letsel bij uw baby kan veroorzaken.

Borstvoeding

Vertel het aan uw arts als u borstvoeding geeft of wilt starten met het geven van borstvoeding. Het gebruik van Rasilamlo wordt afgeraden bij vrouwen die borstvoeding geven, en uw arts kan een andere behandeling voor u kiezen als u borstvoeding wilt geven, vooral als uw baby pasgeboren is, of te vroeg geboren werd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is mogelijk dat u zich als gevolg van amlodipine, een van de actieve stoffen in Rasilamlo, duizelig en suf voelt. Als dit het geval is, mag u geen voertuig besturen en geen werktuigen of machines gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld en overschrijdt de aanbevolen dosis niet. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosis van Rasilamlo is één tablet per dag.

Het effect op de bloeddruk is binnen 1 week te zien en het maximale effect wordt na ongeveer 4 weken bereikt. Als uw bloeddruk na 4 tot 6 weken niet onder controle is, is het mogelijk dat uw arts uw dosis aanpast.

Toedieningswijze

Slik de tablet in zijn geheel in met water. U moet dit geneesmiddel eenmaal per dag innemen samen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. U moet vermijden dit geneesmiddel in te nemen samen met vruchtensap en/of dranken die plantaardige extracten bevatten (waaronder kruidenthee). Tijdens uw behandeling kan uw arts uw dosering aanpassen afhankelijk van de reactie van uw bloeddruk.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel Rasilamlo tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts. Mogelijk heeft u medische zorg nodig.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u bent vergeten een dosis van dit geneesmiddel in te nemen, neem die dan in zodra u eraan denkt en neem vervolgens de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Als u zich de vergeten dosis pas de volgende dag herinnert, dient u de volgende tablet op het gebruikelijke tijdstip in te nemen. Neem **geen** dubbele dosis (twee tabletten tegelijkertijd) om een vergeten tablet in te halen.

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, ook niet als u zich goed voelt (tenzij uw arts u zegt dit te doen).

Mensen met een hoge bloeddruk merken vaak de symptomen van de aandoening niet op. Velen voelen zich vrij normaal. Het is zeer belangrijk dat u dit geneesmiddel precies inneemt zoals uw arts u heeft verteld om de beste resultaten te krijgen en om het risico van bijwerkingen te verminderen. Houd u aan de afspraken met de arts, zelfs als u zich goed voelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Flauwvallen en/of een licht gevoel in het hoofd als gevolg van een lage bloeddruk zouden in het begin van de behandeling met Rasilamlo kunnen optreden. Als u deze bijwerkingen heeft, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts.

Zoals bij elke combinatie van twee actieve stoffen kunnen bijwerkingen die verband houden met elk individueel bestanddeel niet uitgesloten worden. De bijwerkingen die eerder zijn gemeld met een van de actieve stoffen (aliskiren en amlodipine) van Rasilamlo en die hieronder zijn vermeld, kunnen zich voordoen met Rasilamlo.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn:

Enkele patiënten hebben deze ernstige bijwerkingen gekregen. **Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen:**

- Ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties – rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts) (*soms: komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers*).
- Ernstige allergische reactie, met symptomen zoals huiduitslag, jeuk, zwelling van het gezicht of lippen of tong, moeilijkheden om te ademen, duizeligheid (*zelden: komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers*).
- Misselijkheid, verlies van eetlust, donker gekleurde urine of geelkleuring van huid en ogen (verschijnselen van leverfunctiestoornis) (*frequentie niet bekend*).

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Vaak (komt voor bij maximaal 1 op 10 gebruikers):

- lage bloeddruk
- zwelling, waaronder zwelling van de handen, enkels of voeten (perifeer oedeem)
- diarree
- gewrichtspijn (artralgie)
- hoge kaliumspiegel in het bloed
- duizeligheid
- slaperigheid
- hoofdpijn
- opvlieger
- buikpijn
- misselijkheid
- vermoeidheid
- hartkloppingen (u bewust zijn van uw hartslag)

Soms (komt voor bij maximaal 1 op 100 gebruikers):

- huiduitslag (dit kan ook een verschijnsel zijn van allergische reacties of angio-oedeem – zie “Zelden” voorkomende bijwerkingen hieronder)
- nieraandoeningen inclusief acuut nierfalen (sterk verminderde urineproductie)
- ernstige huidreacties (toxische epidermale necrolyse en/of mondslijmvlies reacties - rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferen van de huid, koorts)
- hoesten
- jeuk
- huiduitslag (waaronder jeukende huiduitslag en urticaria)
- verhoogde leverenzymen
- slapeloosheid
- stemmingswisselingen (inclusief angst)
- depressie
- rillen
- gewijzigde smaakzin
- plots, tijdelijk bewustzijnsverlies
- verminderde gevoeligheid van de huid
- tintelingen of gevoelloosheid
- verstoord gezichtsvermogen (inclusief dubbel zien)
- oorsuizingen
- kortademigheid
- lopende neus
- braken
- maagklachten na de maaltijd
- gewijzigde stoelgang (inclusief diarree en verstopping)
- droge mond
- haaruitval
- purperen vlekjes op de huid
- verkleuring van de huid
- overmatig zweten
- veralgemeende huiduitslag
- spierpijn
- spierkrampen
- rugpijn
- plasstoornissen
- plassen 's nachts
- frequent plassen
- impotentie
- vergrote borsten bij mannen
- borstpijn
- gevoel van zwakte
- pijn
- zich onwel voelen
- gewichtstoename
- gewichtsverlies

Zelden (komt voor bij maximaal 1 op 1.000 gebruikers):

- ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- allergische reacties (overgevoeligheid) en angio-oedeem (met klachten zoals moeilijkheden om te ademen, te slikken, huiduitslag, jeuk, netelroos of zwelling van het gelaat, de handen en voeten, ogen, lippen en/of tong, duizeligheid)
- stijging van het creatininegehalte in het bloed
- rode huid (erytheem)
- verwarring

Zeer zelden (komt voor bij maximaal 1 op 10.000 gebruikers):

- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- hoog suikergehalte in het bloed
- meer spierstijfheid en spieren niet kunnen strekken
- doof gevoel of tintelingen met een branderig gevoel in vingers en tenen
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- ontstoken bloedvaten
- ernstige maagpijn in de bovenbuik
- ontsteking van de maagwand
- bloedend, gevoelig of opgezet tandvlees
- ontsteking van de lever
- afwijkende leverfunctietestwaarden
- huidreactie met rode en afschilferende huid, blaarvorming op lippen, ogen of mond
- droge huid, huiduitslag, jeukende huiduitslag
- huiduitslag met afbladeren of vervellen
- uitslag, rode huid, blaarvorming van de lippen, ogen of mond, schilferende huid, koorts
- zwelling van vooral het gezicht en keel
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor de zon

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Draaiduizeligheid
- Laag natriumgehalte in het bloed

Als een van deze u ernstig treft, neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat u moet stoppen met de inname van Rasilamlo.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn aliskiren en amlodipine. Elke Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als besylaat). De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol, talk, ijzeroxide geel (E172) en ijzeroxide rood (E172).
- De werkzame stoffen in dit middel zijn aliskiren en amlodipine. Elke Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 150 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als besylaat). De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol, talk en ijzeroxide geel (E172).
- De werkzame stoffen in dit middel zijn aliskiren en amlodipine. Elke Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 5 mg amlodipine (als besylaat). De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol, talk en ijzeroxide geel (E172).
- De werkzame stoffen in dit middel zijn aliskiren en amlodipine. Elke Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tablet bevat 300 mg aliskiren (als hemifumaraat) en 10 mg amlodipine (als besylaat). De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, crospovidon, povidon, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide, hypromellose, macrogol, talk en ijzeroxide geel (E172).

Hoe ziet Rasilamlo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Rasilamlo 150 mg/5 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgele, convexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “T2” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Rasilamlo 150 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn gele, convexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “T7” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Rasilamlo 300 mg/5 mg filmomhulde tabletten zijn donkergele, convexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “T11” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Rasilamlo 300 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn bruingele, convexe, ovale filmomhulde tabletten met de inscriptie “T12” aan de ene zijde en “NVR” aan de andere zijde.

Rasilamlo is verkrijgbaar in verpakkingen met 14, 28, 56 of 98 tabletten in blisterverpakkingen met kalender, 30 of 90 tabletten (in normale blisters) en 56x1 tablet (in een geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis).

Het is ook verkrijgbaar in meervoudsverpakkingen van 98 tabletten (2 verpakkingen van 49) en 280 tabletten (20 verpakkingen van 14) in blisterverpakkingen met kalender en 98x1 tablet (2 verpakkingen met 49x1) in een geperforeerde blisterverpakking met eenheidsdosis.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten of sterktes in de handel worden gebracht in uw land.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Pharma Services Inc.
Тел.: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE AANBEVELING TOT WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Tijdens de rapportage veroorzaakte een aantal ernstige en niet-ernstige bijwerkingen (ADR's) uit post-marketing gegevensbronnen over "hyponatriëmie" bezorgdheid die leidde tot het indienen van een cumulatief overzicht door de houder van de vergunning (MAH). Het cumulatieve overzicht vond 187 gevallen terug waarvan 57 voldoende waren gedocumenteerd. In 8 van deze gevallen kon een causaal verband niet worden uitgesloten. In 3 andere gevallen waarbij ernstige hyponatriëmie geassocieerd werd met neurologische symptomen zoals hersenoedeem of ernstige mate van verwarring en cerebraal oedeem, kon causaliteit ook niet worden uitgesloten.

De vergunninghouder diende een analyse in met 1407 gevallen van "dyspneu" waarbij er in 13 gevallen positieve dechallenge was en in 3 gevallen positieve rechallenge. Het PRAC beschouwt de gevallen van dechallenge en rechallenge als belangrijke informatie betreffende causale relatie die ertoe bijdraagt het veiligheidssignaal te bevestigen.

Daarom oordeelde het PRAC dat, in het licht van de beschikbare gegevens met betrekking tot aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide, wijzigingen in de productinformatie gerechtvaardigd waren. Het CHMP is het eens met de wetenschappelijke conclusies die door het PRAC getrokken zijn.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide is het CHMP van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van de geneesmiddelen die de werkzame stof(fen) aliskiren / aliskiren, amlodipine / aliskiren, hydrochlorothiazide bevatten gunstig is, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen.