

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnożółta, wypukła, owalna tabletka o ściętych brzegach, z wytłoczonym oznaczeniem „T2” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasilamlo jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii aliskirenem lub amlodypiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasilamlo to 1 tabletka na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest obserwowane w ciągu 1 tygodnia, a działanie maksymalne występuje po około 4 tygodniach. Jeśli po 4-6 tygodniach leczenia ciśnienie tętnicze nie będzie kontrolowane, można zwiększyć dawkę maksymalnie do 300 mg aliskirenu/10 mg amlodypiny. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Rasilamlo można podawać z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek [tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$] (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą aliskirenu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii

Rasilamlo o mocy 150 mg/5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu w dawce 150 mg oraz amlodypiny w dawce 5 mg stosowanych w monoterapii.

U pacjenta, u którego wystąpią działania niepożądane spowodowane którąkolwiek z substancji czynnych przyjmowanych pojedynczo, ograniczające dawkowanie, można zastosować produkt leczniczy Rasilamlo zawierającym mniejszą dawkę tej substancji, aby uzyskać podobne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Przed podaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki każdej z substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie odpowiednie i zgodne z podanym wyżej dawkowaniem można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m², patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie badano farmakokinetyki amlodypiny, dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo, w szczególności u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w tej grupie pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilamlo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając pewną ilością wody. Rasilamlo należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne pochodne dihydropirydyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie Rasilamlo z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).

- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilamlo (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla aliskirenu dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasilamlo może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasilamlo lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską. W krótkoterminowych badaniach klinicznych, u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczonych produktem leczniczym Rasilamlo, częstość występowania niedociśnienia tętniczego była mała (0,2%).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano aliskirenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasilamlo i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem *glikoproteiny P* (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego produkt leczniczy Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat.

Dostępne są ograniczone dane o bezpieczeństwie, pochodzące z badania farmakokinetyki aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji z produktem Rasilamlo

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy produktem leczniczym Rasilamlo a innymi produktami leczniczymi. Dlatego poniżej przedstawiono informacje o znanych interakcjach poszczególnych substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi.

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie aliskirenu i amlodypiny nie powoduje znaczących zmian stężenia w stanie równowagi dynamicznej (AUC) ani maksymalnego stężenia (C_{max}) każdej z substancji czynnych.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- *Silne inhibitory P-gp*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne*

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez składniki soku owocowego polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania produktu Rasilamlo. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwyt aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z produktem Rasilamlo nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność.

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

- *Interakcje z pokarmem*

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć. Należy unikać równoczesnego podawania aliskirenu z sokiem owocowym lub napojami zawierającymi wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarnym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem owocowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

– *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

– *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

– *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

– *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający produkt leczniczy Rasilamlo powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasilamlo nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub, gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Produktu leczniczego Rasilamlo nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Z powodu niewystarczających/ograniczonych informacji dotyczących przenikania aliskirenu i amlodypiny do mleka ludzi lub zwierząt, nie można wykluczać zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u kobiet karmiących piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Rasilamlo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasilamlo sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu i amlodypiny. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasilamlo są niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasilamlo (aliskiren i amlodypina) i wymienione w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasilamlo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo lub po zastosowaniu w monoterapii jednego lub obydwu ze składników przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu więcej niż jednego ze składników produktu złożonego, w tabeli niżej podano najwyższą częstość występowania danego działania niepożądanego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia ^{am} , małopłytkowość ^{am}
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^a , reakcje nadwrażliwości ^a
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^{am}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia ^{am}
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna ^{am} , zmiany nastroju (w tym niepokój) ^{am} , depresja ^{am}
Rzadko	Stan splątania ^{am}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność ^{am} , ból głowy (szczególnie na początku leczenia) ^{am}
Niezbyt często	Drżenie ^{am} , zaburzenia smaku ^{am} , omdlenie ^{am} , niedoczulica ^{am} , parestezje ^{am}
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie ^{am} , neuropatia obwodowa ^{am}
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) ^{am}
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny ^{am}
Częstość nieznana	Zawroty głowy ^a

Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy ^{a,am} , kołatanie serca ^{a,am} , obrzęk obwodowy ^{c,a,am*}
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego ^{am} , zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków) ^{am}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy) ^{am} , niedociśnienie ^{a,am}
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych ^{am}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność ^{a,am} , zapalenie błony śluzowej nosa ^{am} , kaszel ^{a,am}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka ^a , ból brzucha ^{am} , nudności ^{a,am}
Niezbyt często	Wymioty ^{a,am} , niestrawność ^{am} , zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie) ^{am} , suchość błony śluzowej jamy ustnej ^{am}
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki ^{am} , zapalenie błony śluzowej żołądka ^{am} , rozrost dziąseł ^{am}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby ^{a,am} , żółtaczką ^{a,am} , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą) ^{am}
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby ^{a,**} , niewydolność wątroby ^{a,***}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej ^a , wysypka ^{a,am} , świąd ^{a,am} , pokrzywka ^{a,am} , łysienie ^{am} , plamica ^{am} , odbarwienie skóry ^{am} , nadmierne pocenie się ^{am} , wykwity ^{am}
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ^a , rumień ^a
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy ^{am} , złuszczone zapalenie skóry ^{am} , zespół Stevensa-Johnsona ^{am} , obrzęk Quinckego ^{am} , nadwrażliwość na światło ^{am}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów ^{a,am} , obrzęk w okolicy kostek ^{am}
Niezbyt często	Ból mięśni ^{am} , kurcze mięśni ^{am} , ból pleców ^{am}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek ^a , zaburzenia czynności nerek ^a , zaburzenia oddawania moczu ^{am} , oddawanie moczu w nocy ^{am} , zwiększenie częstości oddawania moczu ^{am}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja ^{am} , ginekomastia ^{am}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie ^{am}
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej ^{am} , osłabienie ^{am} , ból ^{am} , złe samopoczucie ^{am}

Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia ^a
Niezbyst często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a , zwiększenie masy ciała ^{am} , zmniejszenie masy ciała ^{am}
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^a , zmniejszenie wartości hematokrytu ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a
Częstość nieznana:	Hiponatremia

^c Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo;

^a Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu aliskirenu w monoterapii;

^{am} Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii;

* Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Rasilamlo były obrzęki obwodowe, występujące z częstością mniejszą lub równą jak po zastosowaniu analogicznych dawek amlodypiny, ale większą niż po podaniu aliskirenu;

** Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby;

*** W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek „piorunującej niewydolności wątroby”, dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U części z tych pacjentów stwierdzono w wywiadzie obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, które niekiedy występowały po zastosowaniu innych produktów leczniczych mogących wywoływać obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów ACE i antagonistów receptorów angiotensyny).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Amlodypina

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu leczniczego Rasilamlo. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasilamlo jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu i amlodypiny.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, unoszenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Plukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny, kod ATC: C09XA53

Produkt leczniczy Rasilamlo jest połączeniem dwóch składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny oraz amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia.

Rasilamlo

Zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem i amlodypiną ma swoje uzasadnienie w działaniu tych dwóch produktów leczniczych na różne, ale wzajemnie uzupełniające się układy regulujące ciśnienie krwi. Antagoniści wapnia powstrzymują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich znajdujących się w ścianie naczyń, zapobiegając w ten sposób skurczom komórek mięśni gładkich i zwężeniu naczyń. Inhibitory reniny hamują aktywność enzymu reniny i w konsekwencji uniemożliwiają tworzenie się angiotensyny II, najważniejszej cząsteczki efektorowej układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń oraz ponowną absorpcję sodu i wody. Zatem, amlodypina bezpośrednio hamuje zwężenie naczyń i zmniejsza opór naczyniowy, natomiast aliskiren, poprzez kontrolę wytwarzania angiotensyny II, może również hamować zwężenie naczyń, a dodatkowo reguluje bilans wody i sodu zbliżając go do wartości koniecznych dla utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi. Połączony wpływ aliskirenu i amlodypiny na te dwa najważniejsze czynniki regulujące ciśnienie krwi (zwężenie naczyń i działanie nadciśnieniowe układu renina-angiotensyna-aldosteron) powoduje skuteczniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe niż efekty obserwowane po zastosowaniu monoterapii.

Produkt leczniczy Rasilamlo analizowano w szeregu badań kontrolowanych substancją czynną lub placebo, jak również w badaniach długoterminowych, w których uczestniczyło łącznie 5 570 pacjentów z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi pomiędzy 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stosowano monoterapii, podawanie produktu leczniczego Rasilamlo raz na dobę skutkowało zależnym od dawki klinicznie istotnym obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu u pacjentów, których ciśnienie krwi nie było odpowiednio kontrolowane aliskirenem lub amlodypiną, produkt leczniczy Rasilamlo powodował znacznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego po jednym tygodniu leczenia niż zastosowanie monoterapii, a osiągnięty efekt po czterech tygodniach leczenia był zbliżony do maksymalnego.

W badaniu, do którego zrandomizowano 820 pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 18,0/13,1 mmHg, co było statystycznie znacznie większe niż po zastosowaniu monoterapii aliskirenem w dawce 300 mg. Leczenie skojarzone dawką 300 mg/5 mg spowodowało również statystycznie istotnie większe obniżenie ciśnienia krwi niż monoterapia aliskirenem w dawce 300 mg. W podgrupie 584 pacjentów, zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi odpowiednio o 7,8/4,8 mmHg i 11,7/7,7 mmHg w dawkach 300/5 mg i 300/10 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 300 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w wysokości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 847 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 10 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 150 mg/10 mg oraz 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o odpowiednio 11,0/9,0 mmHg oraz 14,4/11,0 mmHg, co było statystycznie większe niż po zastosowaniu samej amlodypiny w dawce 10 mg. W podgrupie 549 pacjentów, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia krwi odpowiednio o 4,0/2,2 mmHg i 7,6/4,7 mmHg w dawkach 150/10 mg i 300/10 mg w porównaniu z amlodypiną w dawce 10 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 545 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 5 mg, leczenie skojarzone aliskirenem w dawce 150 mg/amlodypiną w dawce 5 mg spowodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia krwi niż u pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 5 mg.

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo, badaniu czynnikowym w grupach równoległych u 1 688 zrandomizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg skutkowało zależnym od dawki istotnym klinicznie średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) w zakresie odpowiednio od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, w porównaniu do 15,4/10,2 mmHg dla aliskirenu w dawce 300 mg, 21,0/13,8 mmHg dla amlodypiny w dawce 10 mg oraz 6,8/5,4 mmHg po zastosowaniu placebo u pacjentów ze średnim wyjściowym ciśnieniem krwi wynoszącym 157,3/99,7 mmHg. Wyniki te były statystycznie istotne w porównaniu z placebo i aliskirenem dla wszystkich dawek. Obniżenie ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego utrzymywało się przez 24 godziny do podania kolejnej dawki. W podgrupie 1 069 pacjentów, zastosowanie produktu leczniczego Rasilamlo skutkowało średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowym/rozkurczowym) w zakresie od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rasilamlo oceniano w badaniach trwających do jednego roku.

Wpływ produktu leczniczego Rasilamlo na śmiertelność z jakiegokolwiek powodu i śmiertelność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak również na powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie narządu docelowego nie są obecnie znane.

Produkt leczniczy Rasilamlo podawano ponad 2 800 pacjentom w ramach zakończonych badań klinicznych, w tym 372 pacjentów przyjmowało lek przez jeden rok lub dłużej. Leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach do 300 mg/10 mg spowodowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych z całkowitą częstością podobną do tej, jaką stwierdzano po podaniu analogicznych monoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią i wiekiem pacjenta, wskaźnikiem masy ciała oraz przynależnością rasową i etniczną. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego Rasilamlo oprócz działań znanych jako działania niepożądane odpowiednich monoterapii. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 688 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem, przerwanie leczenia z powodu klinicznych zdarzeń niepożądanych miało miejsce u 1,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rasilamlo w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($<1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędowego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny $p=0,0787$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,19% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędowym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasilamlo hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania powikłań i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego punktu końcowego dotyczącego serca i naczyń) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią na chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasilamlo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 76% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach *in vitro* wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennej mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową pomiędzy dawkami terapeutycznymi 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodypina

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Rasilamlo, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 3 godziny dla aliskirenu i 8 godzin dla amlodypiny. Prędkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Rasilamlo są podobne na czczo do analogicznych wartości dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie przeprowadzono badania biorównoważności dla produktu leczniczego Rasilamlo po podaniu lekkiego posiłku.

Wyniki badania wpływu pokarmu z podaniem standardowego wysokotłuszczowego posiłku z produktem złożonym w postaci tabletek w dawce 300 mg/10 mg wykazały, że pokarm zmniejsza prędkość i stopień wchłaniania aliskirenu zawartego w tabletkach preparatu złożonego w podobnym stopniu, jak w przypadku monoterapii aliskirenem. Tak jak w monoterapii, spożycie pokarmu nie miało żadnego wpływu na farmakokinetykę amlodypiny zawartej w tabletkach produktu złożonego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (>65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i C_{max} aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zgodnie z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolaka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Badania na młodych zwierzętach

Badanie toksyczności dawek wielokrotnych u młodych szczurów w wieku 8 dni prowadzono przez 4 tygodnie podając aliskiren w dawkach 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Obserwowano dużą śmiertelność ostrą (w ciągu kilku godzin) i ciężkie objawy chorobowe po podaniu dawek 100 i 300 mg/kg mc./dobę (stanowiących 2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 60 kg), bez ustalenia przyczyny śmierci i bez występowania objawów przedmiotowych ani prodromalnych. Stosunek dawki śmiertelnej wynoszącej 100 mg/kg mc./dobę i wartości NOAEL (najwyższej dawki, po której nie obserwowano działań niepożądanych) dla dawki 30 mg/kg mc./dobę jest niespodziewanie niski.

Kolejne badanie toksyczności dawek wielokrotnych prowadzono przez 8 tygodni u młodych szczurów w wieku 14 dni, podając aliskiren w dawce 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Po dawce 300 mg/kg mc./dobę (stanowiącej 8,5-krotność MRHD obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała osoby dorosłej wynosi 60 kg) obserwowano odległą śmiertelność zwierząt, a przyczyna śmierci nie została ustalona.

U młodych szczurów które przeżyły nie obserwowano wpływu na zachowanie ani zdolności reprodukcyjne.

Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu (AUC) było prawie 4-krotnie większe u szczurów wieku 8 dni niż u szczurów w wieku 14 dni. Pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu u szczurów w wieku 14 dni było od 85 do 387 razy większe niż analogiczna wartość u dorosłych szczurów w wieku 64 dni.

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki leku przeprowadzono u młodych szczurów w wieku 14, 21, 24, 28, 31 lub 36 dni. Nie obserwowano śmiertelności ani istotnych działań toksycznych. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu było około 100 razy większe u szczurów w wieku 14 dni i 3 razy większe u szczurów w wieku 21 dni niż u szczurów dorosłych.

Przeprowadzono mechanistyczne badanie w celu oceny zależności pomiędzy wiekiem, ekspozycją na aliskiren oraz oznakami dojrzewania ekspresji MDR1 i OATP2 u szczurów. Wyniki wykazały, że zmiany rozwojowe w ekspozycji na aliskiren korelowały z osobniczym dojrzewaniem układu transporterów w jelicie czczym, wątrobie, nerce i mózgu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u szczurów w wieku od 8 do 28 dni po dożylnym podaniu aliskirenu w dawce 3 mg/kg mc. Klirens aliskirenu wzrastał w sposób zależny od wieku. Klirens u szczurów w wieku 8 lub 14 dni był podobny, jednak w obu tych przypadkach stanowił on zaledwie 23% klirensu u szczurów w wieku 21 dni i 16% klirensu u szczurów w wieku 28 dni.

Badania te wskazują, że nadmierna ekspozycja na aliskiren (>400-krotnie większa u szczurów w wieku 8 dni w porównaniu z dorosłymi szczurami) i wysoka toksyczność ostra u młodych szczurów są spowodowane niedojrzałością MDR1, co wskazuje, że u dzieci i młodzieży z niedojrzałością MDR1 istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezytan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawaniem produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Rasilamlo

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że u szczurów skojarzenie aliskirenu i amlodypiny było dobrze tolerowane. Wyniki 2- i 13-tygodniowego badania toksyczności po podaniu doustnym, prowadzone na szczurach były spójne z wynikami uzyskanymi dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie odnotowano żadnych nowych działań toksycznych, ani większego nasilenia działań toksycznych związanych z każdym ze składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Powidon
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z PVC/PCTFE - Aluminium:
18 miesięcy

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:
18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek

Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek

Opakowanie podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 56x1 tabletkę

Opakowanie zbiorcze podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry kalendarzowe z PA/Alu/PVC – Aluminium:

Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek

Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) oraz 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited

Frimley Business Park

Camberley GU16 7SR

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/001-014

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Żółta, wypukła, owalna tabletka o ściętych brzegach, z wytłoczonym oznaczeniem „T7” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasilamlo jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii aliskirenem lub amlodypiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasilamlo to 1 tabletka na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest obserwowane w ciągu 1 tygodnia, a działanie maksymalne występuje po około 4 tygodniach. Jeśli po 4-6 tygodniach leczenia ciśnienie tętnicze nie będzie kontrolowane, można zwiększyć dawkę maksymalnie do 300 mg aliskirenu/10 mg amlodypiny. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Rasilamlo można podawać z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek [tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m²] (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą aliskirenu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii

Rasilamlo o mocy 150 mg/10 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą amlodypiny w dawce 10 mg stosowanej w monoterapii lub produktu leczniczego Rasilamlo o mocy 150 mg/5 mg.

U pacjenta, u którego wystąpią działania niepożądane spowodowane którąkolwiek z substancji czynnych przyjmowanych pojedynczo, ograniczające dawkowanie, można zastosować produkt leczniczy Rasilamlo zawierającym mniejszą dawkę tej substancji, aby uzyskać podobne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Przed podaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki każdej z substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie odpowiednie i zgodne z podanym wyżej dawkowaniem można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m², patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie badano farmakokinetyki amlodypiny, dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo, w szczególności u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w tej grupie pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilamlo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając pewną ilością wody. Rasilamlo należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne pochodne dihydropirydyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie Rasilamlo z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).

- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilamlo (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwienną lub chorobą niedokrwienną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla aliskirenu dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasilamlo może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasilamlo lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską. W krótkoterminowych badaniach klinicznych, u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczonych produktem leczniczym Rasilamlo, częstość występowania niedociśnienia tętniczego była mała (0,2%).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano aliskirenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasilamlo i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem *glikoproteiny P* (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego produkt leczniczy Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat.

Dostępne są ograniczone dane o bezpieczeństwie, pochodzące z badania farmakokinetyki aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji z produktem Rasilamlo

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy produktem leczniczym Rasilamlo a innymi produktami leczniczymi. Dlatego poniżej przedstawiono informacje o znanych interakcjach poszczególnych substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi.

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie aliskirenu i amlodypiny nie powoduje znaczących zmian stężenia w stanie równowagi dynamicznej (AUC) ani maksymalnego stężenia (C_{max}) każdej z substancji czynnych.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- *Silne inhibitory P-gp*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne*

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez składniki soku owocowego polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania produktu Rasilamlo. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwyt aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z produktem Rasilamlo nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność.

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

- *Interakcje z pokarmem*

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć. Należy unikać równoczesnego podawania aliskirenu z sokiem owocowym lub napojami zawierającymi wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem owocowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

– *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

– *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

– *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

– *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający produkt leczniczy Rasilamlo powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasilamlo nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub, gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Produktu leczniczego Rasilamlo nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Z powodu niewystarczających/ograniczonych informacji dotyczących przenikania aliskirenu i amlodypiny do mleka ludzi lub zwierząt, nie można wykluczać zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u kobiet karmiących piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Rasilamlo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasilamlo sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu i amlodypiny. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasilamlo są niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasilamlo (aliskiren i amlodypina) i wymienione w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasilamlo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo lub po zastosowaniu w monoterapii jednego lub obydwu ze składników przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu więcej niż jednego ze składników produktu złożonego, w tabeli niżej podano najwyższą częstość występowania danego działania niepożądanego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia ^{am} , małopłytkowość ^{am}
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^a , reakcje nadwrażliwości ^a
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^{am}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia ^{am}
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna ^{am} , zmiany nastroju (w tym niepokój) ^{am} , depresja ^{am}
Rzadko	Stan splątania ^{am}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność ^{am} , ból głowy (szczególnie na początku leczenia) ^{am}
Niezbyt często	Drżenie ^{am} , zaburzenia smaku ^{am} , omdlenie ^{am} , niedoczulica ^{am} , parestezje ^{am}
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie ^{am} , neuropatia obwodowa ^{am}
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) ^{am}
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny ^{am}
Częstość nieznana	Zawroty głowy ^a

Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy ^{a,am} , kołatanie serca ^{a,am} , obrzęk obwodowy ^{c,a,am*}
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego ^{am} , zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków) ^{am}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy) ^{am} , niedociśnienie ^{a,am}
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych ^{am}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność ^{a,am} , zapalenie błony śluzowej nosa ^{am} , kaszel ^{a,am}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka ^a , ból brzucha ^{am} , nudności ^{a,am}
Niezbyt często	Wymioty ^{a,am} , niestrawność ^{am} , zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie) ^{am} , suchość błony śluzowej jamy ustnej ^{am}
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki ^{am} , zapalenie błony śluzowej żołądka ^{am} , rozrost dziąseł ^{am}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby ^{a,am} , żółtaczką ^{a,am} , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą) ^{am}
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby ^{a,**} , niewydolność wątroby ^{a,***}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej ^a , wysypka ^{a,am} , świąd ^{a,am} , pokrzywka ^{a,am} , łysienie ^{am} , plamica ^{am} , odbarwienie skóry ^{am} , nadmierne pocenie się ^{am} , wykwity ^{am}
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ^a , rumień ^a
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy ^{am} , złuszczone zapalenie skóry ^{am} , zespół Stevensa-Johnsona ^{am} , obrzęk Quinckego ^{am} , nadwrażliwość na światło ^{am}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów ^{a,am} , obrzęk w okolicy kostek ^{am}
Niezbyt często	Ból mięśni ^{am} , kurcze mięśni ^{am} , ból pleców ^{am}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek ^a , zaburzenia czynności nerek ^a , zaburzenia oddawania moczu ^{am} , oddawanie moczu w nocy ^{am} , zwiększenie częstości oddawania moczu ^{am}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja ^{am} , ginekomastia ^{am}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie ^{am}
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej ^{am} , osłabienie ^{am} , ból ^{am} , złe samopoczucie ^{am}

Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia ^a
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a , zwiększenie masy ciała ^{am} , zmniejszenie masy ciała ^{am}
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^a , zmniejszenie wartości hematokrytu ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a
Częstość nieznana	Hiponatremia

^c Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo;

^a Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu aliskirenu w monoterapii;

^{am} Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii;

* Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Rasilamlo były obrzęki obwodowe, występujące z częstością mniejszą lub równą jak po zastosowaniu analogicznych dawek amlodypiny, ale większą niż po podaniu aliskirenu;

** Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby;

*** W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek „piorunującej niewydolności wątroby”, dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U części z tych pacjentów stwierdzono w wywiadzie obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, które niekiedy występowały po zastosowaniu innych produktów leczniczych mogących wywoływać obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów ACE i antagonistów receptorów angiotensyny).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Amlodypina

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu leczniczego Rasilamlo. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasilamlo jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu i amlodypiny.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, unoszenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Plukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny, kod ATC: C09XA53

Produkt leczniczy Rasilamlo jest połączeniem dwóch składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny oraz amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia.

Rasilamlo

Zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem i amlodypiną ma swoje uzasadnienie w działaniu tych dwóch produktów leczniczych na różne, ale wzajemnie uzupełniające się układy regulujące ciśnienie krwi. Antagoniści wapnia powstrzymują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich znajdujących się w ścianie naczyń, zapobiegając w ten sposób skurczom komórek mięśni gładkich i zwężeniu naczyń. Inhibitory reniny hamują aktywność enzymu reniny i w konsekwencji uniemożliwiają tworzenie się angiotensyny II, najważniejszej cząsteczki efektorowej układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń oraz ponowną absorpcję sodu i wody. Zatem, amlodypina bezpośrednio hamuje zwężenie naczyń i zmniejsza opór naczyniowy, natomiast aliskiren, poprzez kontrolę wytwarzania angiotensyny II, może również hamować zwężenie naczyń, a dodatkowo reguluje bilans wody i sodu zbliżając go do wartości koniecznych dla utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi. Połączony wpływ aliskirenu i amlodypiny na te dwa najważniejsze czynniki regulujące ciśnienie krwi (zwężenie naczyń i działanie nadciśnieniowe układu renina-angiotensyna-aldosteron) powoduje skuteczniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe niż efekty obserwowane po zastosowaniu monoterapii.

Produkt leczniczy Rasilamlo analizowano w szeregu badań kontrolowanych substancją czynną lub placebo, jak również w badaniach długoterminowych, w których uczestniczyło łącznie 5 570 pacjentów z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi pomiędzy 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stosowano monoterapii, podawanie produktu leczniczego Rasilamlo raz na dobę skutkowało zależnym od dawki klinicznie istotnym obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu u pacjentów, których ciśnienie krwi nie było odpowiednio kontrolowane aliskirenem lub amlodypiną, produkt leczniczy Rasilamlo powodował znaczniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po jednym tygodniu leczenia niż zastosowanie monoterapii, a osiągnięty efekt po czterech tygodniach leczenia był zbliżony do maksymalnego.

W badaniu, do którego zrandomizowano 820 pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 18,0/13,1 mmHg, co było statystycznie znamienne większe niż po zastosowaniu monoterapii aliskirenem w dawce 300 mg. Leczenie skojarzone dawką 300 mg/5 mg spowodowało również statystycznie istotnie większe obniżenie ciśnienia krwi niż monoterapia aliskirenem w dawce 300 mg. W podgrupie 584 pacjentów, zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi odpowiednio o 7,8/4,8 mmHg i 11,7/7,7 mmHg w dawkach 300/5 mg i 300/10 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 300 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w wysokości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 847 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 10 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 150 mg/10 mg oraz 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o odpowiednio 11,0/9,0 mmHg oraz 14,4/11,0 mmHg, co było statystycznie większe niż po zastosowaniu samej amlodypiny w dawce 10 mg. W podgrupie 549 pacjentów, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia krwi odpowiednio o 4,0/2,2 mmHg i 7,6/4,7 mmHg w dawkach 150/10 mg i 300/10 mg w porównaniu z amlodypiną w dawce 10 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 545 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 5 mg, leczenie skojarzone aliskirenem w dawce 150 mg/amlodypiną w dawce 5 mg spowodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia krwi niż u pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 5 mg.

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo, badaniu czynnikowym w grupach równoległych u 1 688 zrandomizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg skutkowało zależnym od dawki istotnym klinicznie średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) w zakresie odpowiednio od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, w porównaniu do 15,4/10,2 mmHg dla aliskirenu w dawce 300 mg, 21,0/13,8 mmHg dla amlodypiny w dawce 10 mg oraz 6,8/5,4 mmHg po zastosowaniu placebo u pacjentów ze średnim wyjściowym ciśnieniem krwi wynoszącym 157,3/99,7 mmHg. Wyniki te były statystycznie istotne w porównaniu z placebo i aliskirenem dla wszystkich dawek. Obniżenie ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego utrzymywało się przez 24 godziny do podania kolejnej dawki. W podgrupie 1 069 pacjentów, zastosowanie produktu leczniczego Rasilamlo skutkowało średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowym/rozkurczowym) w zakresie od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rasilamlo oceniano w badaniach trwających do jednego roku.

Wpływ produktu leczniczego Rasilamlo na śmiertelność z jakiegokolwiek powodu i śmiertelność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak również na powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie narządu docelowego nie są obecnie znane.

Produkt leczniczy Rasilamlo podawano ponad 2 800 pacjentom w ramach zakończonych badań klinicznych, w tym 372 pacjentów przyjmowało lek przez jeden rok lub dłużej. Leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach do 300 mg/10 mg spowodowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych z całkowitą częstością podobną do tej, jaką stwierdzano po podaniu analogicznych monoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią i wiekiem pacjenta, wskaźnikiem masy ciała oraz przynależnością rasową i etniczną. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego Rasilamlo oprócz działań znanych jako działania niepożądane odpowiednich monoterapii. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 688 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem, przerwanie leczenia z powodu klinicznych zdarzeń niepożądanych miało miejsce u 1,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rasilamlo w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($< 1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny $p=0,0787$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,19% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasilamlo hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dp/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania powikłań i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego punktu końcowego dotyczącego serca i naczyń) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią na chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasilamlo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 76% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach *in vitro* wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennej mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową pomiędzy dawkami terapeutycznymi 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodypina

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Rasilamlo, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 3 godziny dla aliskirenu i 8 godzin dla amlodypiny. Prędkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Rasilamlo są podobne na czczo do analogicznych wartości dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie przeprowadzono badania biorównoważności dla produktu leczniczego Rasilamlo po podaniu lekkiego posiłku.

Wyniki badania wpływu pokarmu z podaniem standardowego wysokotłuszczowego posiłku z produktem złożonym w postaci tabletek w dawce 300 mg/10 mg wykazały, że pokarm zmniejsza prędkość i stopień wchłaniania aliskirenu zawartego w tabletkach preparatu złożonego w podobnym stopniu, jak w przypadku monoterapii aliskirenem. Tak jak w monoterapii, spożycie pokarmu nie miało żadnego wpływu na farmakokinetykę amlodypiny zawartej w tabletkach produktu złożonego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (>65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i C_{max} aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zgodnie z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolaka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach.

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Badania na młodych zwierzętach

Badanie toksyczności dawek wielokrotnych u młodych szczurów w wieku 8 dni prowadzono przez 4 tygodnie podając aliskiren w dawkach 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Obserwowano dużą śmiertelność ostrą (w ciągu kilku godzin) i ciężkie objawy chorobowe po podaniu dawek 100 i 300 mg/kg mc./dobę (stanowiących 2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 60 kg), bez ustalenia przyczyny śmierci i bez występowania objawów przedmiotowych ani prodromalnych. Stosunek dawki śmiertelnej wynoszącej 100 mg/kg mc./dobę i wartości NOAEL (najwyższej dawki, po której nie obserwowano działań niepożądanych) dla dawki 30 mg/kg mc./dobę jest niespodziewanie niski.

Kolejne badanie toksyczności dawek wielokrotnych prowadzono przez 8 tygodni u młodych szczurów w wieku 14 dni, podając aliskiren w dawce 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Po dawce 300 mg/kg mc./dobę (stanowiącej 8,5-krotność MRHD obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała osoby dorosłej wynosi 60 kg) obserwowano odległą śmiertelność zwierząt, a przyczyna śmierci nie została ustalona.

U młodych szczurów które przeżyły nie obserwowano wpływu na zachowanie ani zdolności reprodukcyjne.

Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu (AUC) było prawie 4-krotnie większe u szczurów wieku 8 dni niż u szczurów w wieku 14 dni. Pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu u szczurów w wieku 14 dni było od 85 do 387 razy większe niż analogiczna wartość u dorosłych szczurów w wieku 64 dni.

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki leku przeprowadzono u młodych szczurów w wieku 14, 21, 24, 28, 31 lub 36 dni. Nie obserwowano śmiertelności ani istotnych działań toksycznych. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu było około 100 razy większe u szczurów w wieku 14 dni i 3 razy większe u szczurów w wieku 21 dni niż u szczurów dorosłych.

Przeprowadzono mechanistyczne badanie w celu oceny zależności pomiędzy wiekiem, ekspozycją na aliskiren oraz oznakami dojrzewania ekspresji MDR1 i OATP2 u szczurów. Wyniki wykazały, że zmiany rozwojowe w ekspozycji na aliskiren korelowały z osobniczym dojrzewaniem układu transporterów w jelicie czczym, wątrobie, nerce i mózgu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u szczurów w wieku od 8 do 28 dni po dożylnym podaniu aliskirenu w dawce 3 mg/kg mc. Klirens aliskirenu wzrastał w sposób zależny od wieku. Klirens u szczurów w wieku 8 lub 14 dni był podobny, jednak w obu tych przypadkach stanowił on zaledwie 23% klirensu u szczurów w wieku 21 dni i 16% klirensu u szczurów w wieku 28 dni.

Badania te wskazują, że nadmierna ekspozycja na aliskiren (>400-krotnie większa u szczurów w wieku 8 dni w porównaniu z dorosłymi szczurami) i wysoka toksyczność ostra u młodych szczurów są spowodowane niedojrzałością MDR1, co wskazuje, że u dzieci i młodzieży z niedojrzałością MDR1 istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawaniem produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Rasilamlo

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że u szczurów skojarzenie aliskirenu i amlodypiny było dobrze tolerowane. Wyniki 2- i 13-tygodniowego badania toksyczności po podaniu doustnym, prowadzone na szczurach były spójne z wynikami uzyskanymi dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie odnotowano żadnych nowych działań toksycznych, ani większego nasilenia działań toksycznych związanych z każdym ze składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z PVC/PCTFE - Aluminium:

18 miesięcy

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek
Opakowanie podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 56x1 tabletka
Opakowanie zbiorcze podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry kalendarzowe z PA/Alu/PVC – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) oraz 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/015-028

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Ciemnożółta, wypukła, owalna tabletka o ściętych brzegach, z wytłoczonym oznaczeniem „T11” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasilamlo jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii aliskirenem lub amlodypiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasilamlo to 1 tabletka na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest obserwowane w ciągu 1 tygodnia, a działanie maksymalne występuje po około 4 tygodniach. Jeśli po 4-6 tygodniach leczenia ciśnienie tętnicze nie będzie kontrolowane, można zwiększyć dawkę maksymalnie do 300 mg aliskirenu/10 mg amlodypiny. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Rasilamlo można podawać z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek [tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m²] (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą aliskirenu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii

Rasilamlo o mocy 300 mg/5 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu w dawce 300 mg stosowanego w monoterapii lub produktu leczniczego Rasilamlo o mocy 150 mg/5 mg.

U pacjenta, u którego wystąpią działania niepożądane spowodowane którąkolwiek z substancji czynnych przyjmowanych pojedynczo, ograniczające dawkowanie, można zastosować produkt leczniczy Rasilamlo zawierającym mniejszą dawkę tej substancji, aby uzyskać podobne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Przed podaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki każdej z substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie odpowiednie i zgodne z podanym wyżej dawkowaniem można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m², patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie badano farmakokinetyki amlodypiny, dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo, w szczególności u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w tej grupie pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilamlo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając pewną ilością wody. Rasilamlo należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne pochodne dihydropirydyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie Rasilamlo z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).

- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilamlo (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla aliskirenu dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasilamlo może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasilamlo lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską. W krótkoterminowych badaniach klinicznych, u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczonych produktem leczniczym Rasilamlo, częstość występowania niedociśnienia tętniczego była mała (0,2%).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano aliskirenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasilamlo i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem *glikoproteiny P* (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego produkt leczniczy Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat.

Dostępne są ograniczone dane o bezpieczeństwie, pochodzące z badania farmakokinetyki aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji z produktem Rasilamlo

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy produktem leczniczym Rasilamlo a innymi produktami leczniczymi. Dlatego poniżej przedstawiono informacje o znanych interakcjach poszczególnych substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi.

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie aliskirenu i amlodypiny nie powoduje znaczących zmian stężenia w stanie równowagi dynamicznej (AUC) ani maksymalnego stężenia (C_{max}) każdej z substancji czynnych.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- *Silne inhibitory P-gp*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne*

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez składniki soku owocowego polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania produktu Rasilamlo. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwyt aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z produktem Rasilamlo nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalenie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność.

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalenie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalenie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

- *Interakcje z pokarmem*

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć. Należy unikać równoczesnego podawania aliskirenu z sokiem owocowym lub napojami zawierającymi wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem owocowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

– *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

– *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

– *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

– *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapasć krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

– Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

– Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

– W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający produkt leczniczy Rasilamlo powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasilamlo nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogennego u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub, gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Produktu leczniczego Rasilamlo nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Z powodu niewystarczających/ograniczonych informacji dotyczących przenikania aliskirenu i amlodypiny do mleka ludzi lub zwierząt, nie można wykluczać zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u kobiet karmiących piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Rasilamlo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasilamlo sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu i amlodypiny. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasilamlo są niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasilamlo (aliskiren i amlodypina) i wymienione w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasilamlo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo lub po zastosowaniu w monoterapii jednego lub obydwu ze składników przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu więcej niż jednego ze składników produktu złożonego, w tabeli niżej podano najwyższą częstość występowania danego działania niepożądanego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia ^{am} , małopłytkowość ^{am}
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^a , reakcje nadwrażliwości ^a
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^{am}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia ^{am}
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna ^{am} , zmiany nastroju (w tym niepokój) ^{am} , depresja ^{am}
Rzadko	Stan splątania ^{am}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność ^{am} , ból głowy (szczególnie na początku leczenia) ^{am}
Niezbyt często	Drżenie ^{am} , zaburzenia smaku ^{am} , omdlenie ^{am} , niedoczulica ^{am} , parestezje ^{am}
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie ^{am} , neuropatia obwodowa ^{am}
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) ^{am}
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny ^{am}
Częstość nieznana	Zawroty głowy ^a

Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy ^{a,am} , kołatanie serca ^{a,am} , obrzęk obwodowy ^{c,a,am*}
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego ^{am} , zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków) ^{am}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy) ^{am} , niedociśnienie ^{a,am}
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych ^{am}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność ^{a,am} , zapalenie błony śluzowej nosa ^{am} , kaszel ^{a,am}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka ^a , ból brzucha ^{am} , nudności ^{a,am}
Niezbyt często	Wymioty ^{a,am} , niestrawność ^{am} , zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie) ^{am} , suchość błony śluzowej jamy ustnej ^{am}
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki ^{am} , zapalenie błony śluzowej żołądka ^{am} , rozrost dziąseł ^{am}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby ^{a,am} , żółtaczką ^{a,am} , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą) ^{am}
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby ^{a,**} , niewydolność wątroby ^{a,***}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej ^a , wysypka ^{a,am} , świąd ^{a,am} , pokrzywka ^{a,am} , łysienie ^{am} , plamica ^{am} , odbarwienie skóry ^{am} , nadmierne pocenie się ^{am} , wykwity ^{am}
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ^a , rumień ^a
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy ^{am} , złuszczone zapalenie skóry ^{am} , zespół Stevensa-Johnsona ^{am} , obrzęk Quinckego ^{am} , nadwrażliwość na światło ^{am}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów ^{a,am} , obrzęk w okolicy kostek ^{am}
Niezbyt często	Ból mięśni ^{am} , kurcze mięśni ^{am} , ból pleców ^{am}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek ^a , zaburzenia czynności nerek ^a , zaburzenia oddawania moczu ^{am} , oddawanie moczu w nocy ^{am} , zwiększenie częstości oddawania moczu ^{am}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja ^{am} , ginekomastia ^{am}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie ^{am}
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej ^{am} , osłabienie ^{am} , ból ^{am} , złe samopoczucie ^{am}

Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia ^a
Niezbyst często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a , zwiększenie masy ciała ^{am} , zmniejszenie masy ciała ^{am}
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^a , zmniejszenie wartości hematokrytu ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a
Częstość nieznana:	Hiponatremia

^c Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo;

^a Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu aliskirenu w monoterapii;

^{am} Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii;

* Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Rasilamlo były obrzęki obwodowe, występujące z częstością mniejszą lub równą jak po zastosowaniu analogicznych dawek amlodypiny, ale większą niż po podaniu aliskirenu;

** Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby;

*** W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek „piorunującej niewydolności wątroby”, dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U części z tych pacjentów stwierdzono w wywiadzie obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, które niekiedy występowały po zastosowaniu innych produktów leczniczych mogących wywoływać obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów ACE i antagonistów receptorów angiotensyny).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Amlodypina

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu leczniczego Rasilamlo. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasilamlo jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu i amlodypiny.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, unoszenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Plukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny, kod ATC: C09XA53

Produkt leczniczy Rasilamlo jest połączeniem dwóch składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny oraz amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia.

Rasilamlo

Zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem i amlodypiną ma swoje uzasadnienie w działaniu tych dwóch produktów leczniczych na różne, ale wzajemnie uzupełniające się układy regulujące ciśnienie krwi. Antagoniści wapnia powstrzymują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich znajdujących się w ścianie naczyń, zapobiegając w ten sposób skurczom komórek mięśni gładkich i zwężeniu naczyń. Inhibitory reniny hamują aktywność enzymu reniny i w konsekwencji uniemożliwiają tworzenie się angiotensyny II, najważniejszej cząsteczki efektorowej układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń oraz ponowną absorpcję sodu i wody. Zatem, amlodypina bezpośrednio hamuje zwężenie naczyń i zmniejsza opór naczyniowy, natomiast aliskiren, poprzez kontrolę wytwarzania angiotensyny II, może również hamować zwężenie naczyń, a dodatkowo reguluje bilans wody i sodu zbliżając go do wartości koniecznych dla utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi. Połączony wpływ aliskirenu i amlodypiny na te dwa najważniejsze czynniki regulujące ciśnienie krwi (zwężenie naczyń i działanie nadciśnieniowe układu renina-angiotensyna-aldosteron) powoduje skuteczniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe niż efekty obserwowane po zastosowaniu monoterapii.

Produkt leczniczy Rasilamlo analizowano w szeregu badań kontrolowanych substancją czynną lub placebo, jak również w badaniach długoterminowych, w których uczestniczyło łącznie 5 570 pacjentów z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi pomiędzy 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stosowano monoterapii, podawanie produktu leczniczego Rasilamlo raz na dobę skutkowało zależnym od dawki klinicznie istotnym obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu u pacjentów, których ciśnienie krwi nie było odpowiednio kontrolowane aliskirenem lub amlodypiną, produkt leczniczy Rasilamlo powodował znaczniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po jednym tygodniu leczenia niż zastosowanie monoterapii, a osiągnięty efekt po czterech tygodniach leczenia był zbliżony do maksymalnego.

W badaniu, do którego zrandomizowano 820 pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 18,0/13,1 mmHg, co było statystycznie znamienne większe niż po zastosowaniu monoterapii aliskirenem w dawce 300 mg. Leczenie skojarzone dawką 300 mg/5 mg spowodowało również statystycznie istotnie większe obniżenie ciśnienia krwi niż monoterapia aliskirenem w dawce 300 mg. W podgrupie 584 pacjentów, zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi odpowiednio o 7,8/4,8 mmHg i 11,7/7,7 mmHg w dawkach 300/5 mg i 300/10 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 300 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w wysokości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 847 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 10 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 150 mg/10 mg oraz 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o odpowiednio 11,0/9,0 mmHg oraz 14,4/11,0 mmHg, co było statystycznie większe niż po zastosowaniu samej amlodypiny w dawce 10 mg. W podgrupie 549 pacjentów, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia krwi odpowiednio o 4,0/2,2 mmHg i 7,6/4,7 mmHg w dawkach 150/10 mg i 300/10 mg w porównaniu z amlodypiną w dawce 10 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 545 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 5 mg, leczenie skojarzone aliskirenem w dawce 150 mg/amlodypiną w dawce 5 mg spowodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia krwi niż u pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 5 mg.

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo, badaniu czynnikowym w grupach równoległych u 1 688 zrandomizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg skutkowało zależnym od dawki istotnym klinicznie średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) w zakresie odpowiednio od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, w porównaniu do 15,4/10,2 mmHg dla aliskirenu w dawce 300 mg, 21,0/13,8 mmHg dla amlodypiny w dawce 10 mg oraz 6,8/5,4 mmHg po zastosowaniu placebo u pacjentów ze średnim wyjściowym ciśnieniem krwi wynoszącym 157,3/99,7 mmHg. Wyniki te były statystycznie istotne w porównaniu z placebo i aliskirenem dla wszystkich dawek. Obniżenie ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego utrzymywało się przez 24 godziny do podania kolejnej dawki. W podgrupie 1 069 pacjentów, zastosowanie produktu leczniczego Rasilamlo skutkowało średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowym/rozkurczowym) w zakresie od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rasilamlo oceniano w badaniach trwających do jednego roku.

Wpływ produktu leczniczego Rasilamlo na śmiertelność z jakiegokolwiek powodu i śmiertelność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak również na powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie narządu docelowego nie są obecnie znane.

Produkt leczniczy Rasilamlo podawano ponad 2 800 pacjentom w ramach zakończonych badań klinicznych, w tym 372 pacjentów przyjmowało lek przez jeden rok lub dłużej. Leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach do 300 mg/10 mg spowodowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych z całkowitą częstością podobną do tej, jaką stwierdzano po podaniu analogicznych monoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią i wiekiem pacjenta, wskaźnikiem masy ciała oraz przynależnością rasową i etniczną. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego Rasilamlo oprócz działań znanych jako działania niepożądane odpowiednich monoterapii. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 688 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem, przerwanie leczenia z powodu klinicznych zdarzeń niepożądanych miało miejsce u 1,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rasilamlo w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($<1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny $p=0,0787$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,19% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasilamlo hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania powikłań i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego punktu końcowego dotyczącego serca i naczyń) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią na chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasilamlo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 76% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach *in vitro* wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennej mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową pomiędzy dawkami terapeutycznymi 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodypina

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Rasilamlo, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 3 godziny dla aliskirenu i 8 godzin dla amlodypiny. Prędkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Rasilamlo są podobne na czczo do analogicznych wartości dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie przeprowadzono badania biorównoważności dla produktu leczniczego Rasilamlo po podaniu lekkiego posiłku.

Wyniki badania wpływu pokarmu z podaniem standardowego wysokotłuszczowego posiłku z produktem złożonym w postaci tabletek w dawce 300 mg/10 mg wykazały, że pokarm zmniejsza prędkość i stopień wchłaniania aliskirenu zawartego w tabletkach preparatu złożonego w podobnym stopniu, jak w przypadku monoterapii aliskirenem. Tak jak w monoterapii, spożycie pokarmu nie miało żadnego wpływu na farmakokinetykę amlodypiny zawartej w tabletkach produktu złożonego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (>65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości $C_{\max}$ wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zgodnie z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolaka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w ślinie w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Badania na młodych zwierzętach

Badanie toksyczności dawek wielokrotnych u młodych szczurów w wieku 8 dni prowadzono przez 4 tygodnie podając aliskiren w dawkach 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Obserwowano dużą śmiertelność ostrą (w ciągu kilku godzin) i ciężkie objawy chorobowe po podaniu dawek 100 i 300 mg/kg mc./dobę (stanowiących 2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 60 kg), bez ustalenia przyczyny śmierci i bez występowania objawów przedmiotowych ani prodromalnych. Stosunek dawki śmiertelnej wynoszącej 100 mg/kg mc./dobę i wartości NOAEL (najwyższej dawki, po której nie obserwowano działań niepożądanych) dla dawki 30 mg/kg mc./dobę jest niespodziewanie niski.

Kolejne badanie toksyczności dawek wielokrotnych prowadzono przez 8 tygodni u młodych szczurów w wieku 14 dni, podając aliskiren w dawce 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Po dawce 300 mg/kg mc./dobę (stanowiącej 8,5-krotność MRHD obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała osoby dorosłej wynosi 60 kg) obserwowano odległą śmiertelność zwierząt, a przyczyna śmierci nie została ustalona.

U młodych szczurów które przeżyły nie obserwowano wpływu na zachowanie ani zdolności reprodukcyjne.

Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu (AUC) było prawie 4-krotnie większe u szczurów wieku 8 dni niż u szczurów w wieku 14 dni. Pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu u szczurów w wieku 14 dni było od 85 do 387 razy większe niż analogiczna wartość u dorosłych szczurów w wieku 64 dni.

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki leku przeprowadzono u młodych szczurów w wieku 14, 21, 24, 28, 31 lub 36 dni. Nie obserwowano śmiertelności ani istotnych działań toksycznych. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu było około 100 razy większe u szczurów w wieku 14 dni i 3 razy większe u szczurów w wieku 21 dni niż u szczurów dorosłych.

Przeprowadzono mechanistyczne badanie w celu oceny zależności pomiędzy wiekiem, ekspozycją na aliskiren oraz oznakami dojrzewania ekspresji MDR1 i OATP2 u szczurów. Wyniki wykazały, że zmiany rozwojowe w ekspozycji na aliskiren korelowały z osobniczym dojrzewaniem układu transporterów w jelicie czczym, wątrobie, nerce i mózgu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u szczurów w wieku od 8 do 28 dni po dożylnym podaniu aliskirenu w dawce 3 mg/kg mc. Klirens aliskirenu wzrastał w sposób zależny od wieku. Klirens u szczurów w wieku 8 lub 14 dni był podobny, jednak w obu tych przypadkach stanowił on zaledwie 23% klirensu u szczurów w wieku 21 dni i 16% klirensu u szczurów w wieku 28 dni.

Badania te wskazują, że nadmierna ekspozycja na aliskiren (>400-krotnie większa u szczurów w wieku 8 dni w porównaniu z dorosłymi szczurami) i wysoka toksyczność ostra u młodych szczurów są spowodowane niedojrzałością MDR1, co wskazuje, że u dzieci i młodzieży z niedojrzałością MDR1 istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawaniem produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Rasilamlo

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że u szczurów skojarzenie aliskirenu i amlodypiny było dobrze tolerowane. Wyniki 2- i 13-tygodniowego badania toksyczności po podaniu doustnym, prowadzone na szczurach były spójne z wynikami uzyskanymi dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie odnotowano żadnych nowych działań toksycznych, ani większego nasilenia działań toksycznych związanych z każdym ze składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z PVC/PCTFE - Aluminium:

18 miesięcy

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek
Opakowanie podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 56x1 tabletkę
Opakowanie zbiorcze podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry kalendarzowe z PA/Alu/PVC – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) oraz 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/029-042

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Brązowo-żółta, wypukła, owalna tabletka o ściętych brzegach, z wytłoczonym oznaczeniem „T12” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rasilamlo jest wskazany do stosowania w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą monoterapii aliskirenem lub amlodypiną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Rasilamlo to 1 tabletka na dobę.

Działanie przeciwnadciśnieniowe jest obserwowane w ciągu 1 tygodnia, a działanie maksymalne występuje po około 4 tygodniach. Jeśli po 4-6 tygodniach leczenia ciśnienie tętnicze nie będzie kontrolowane, można zwiększyć dawkę maksymalnie do 300 mg aliskirenu/10 mg amlodypiny. Dawkę należy ustalać indywidualnie, dostosowując ją do reakcji pacjenta na leczenie.

Rasilamlo można podawać z innymi środkami przeciwnadciśnieniowymi z wyjątkiem stosowania w skojarzeniu z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek [tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <60 ml/min/1,73 m²] (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Dawkowanie u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą aliskirenu lub amlodypiny stosowanych w monoterapii

Rasilamlo o mocy 300 mg/10 mg może być stosowany u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane za pomocą aliskirenu w dawce 300 mg lub amlodypiny w dawce 10 mg stosowanych w monoterapii lub produktu leczniczego Rasilamlo o mocy 150 mg/10 mg lub 300 mg/5 mg.

U pacjenta, u którego wystąpią działania niepożądane spowodowane którąkolwiek z substancji czynnych przyjmowanych pojedynczo, ograniczające dawkowanie, można zastosować produkt leczniczy Rasilamlo zawierającym mniejszą dawkę tej substancji, aby uzyskać podobne obniżenie ciśnienia tętniczego.

Przed podaniem produktu złożonego zaleca się oddzielne dostosowanie dawki każdej z substancji czynnych. Jeśli jest to klinicznie odpowiednie i zgodne z podanym wyżej dawkowaniem można rozważyć bezpośrednią zmianę monoterapii na leczenie produktem złożonym.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (GFR odpowiednio 89-60 ml/min/1,73 m² oraz 59-30 ml/min/1,73 m², patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono schematu dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie badano farmakokinetyki amlodypiny, dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku (w wieku powyżej 65 lat)

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo, w szczególności u pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność w tej grupie pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku zalecana dawka początkowa aliskirenu wynosi 150 mg. U większości pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano istotnego klinicznie dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zwiększeniu dawki do 300 mg.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rasilamlo u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 do poniżej 6 lat ze względów bezpieczeństwa związanych z ryzykiem nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.3, 4.4, 5.2 i 5.3).

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając pewną ilością wody. Rasilamlo należy zażywać raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać równoczesnego przyjmowania z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbatami ziołowymi) (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, lub inne pochodne dihydropirydyny.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie po zastosowaniu aliskirenu.
- Dziedziczny lub idopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie aliskirenu z cyklosporyną i itrakonazolem, dwoma bardzo silnie działającymi inhibitorami glikoproteiny P (P-gp) oraz innymi silnie działającymi inhibitorami P-gp (np. chinidyną) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.5).
- Jednoczesne stosowanie Rasilamlo z inhibitorami konwertazy angiotensyny (inhibitorami ACE) lub antagonistami receptora angiotensynowego (ARB) jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkt 4.5 i 5.1).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aorty).

- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.
- Dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat (patrz punkt 4.2 i 5.3).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Jeśli wystąpi ciężka i uporczywa biegunka, należy przerwać stosowanie produktu Rasilamlo (patrz punkt 4.8).

Podobnie jak w przypadku wszystkich przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego u pacjentów z kardiopatią niedokrwinną lub chorobą niedokrwinną serca i naczyń może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udar.

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

Niedociśnienie, omdlenie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz pogorszenie czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) były zgłaszane, zwłaszcza w wyniku połączenia produktów leczniczych wpływających na ten układ u pacjentów predysponowanych (patrz punkt 5.1). Dlatego nie zaleca się podwójnego blokowania układu renina-angiotensyna-aldosteron poprzez połączenie aliskirenu z inhibitorem konwertazy angiotensyny (inhibitorem ACE) lub antagonistą receptora angiotensynowego (ARB). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

Niewydolność serca

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, gdyż mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Brak dostępnych danych dla aliskirenu dotyczących śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca (patrz punkt 5.1).

Stosując aliskiren u pacjentów z niewydolnością serca leczonych furosemidem lub torasemidem należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5).

Ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego

Po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Rasilamlo może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze w następujących przypadkach:

- u pacjentów ze znacznym zmniejszeniem objętości wewnątrznaczyniowej lub u pacjentów z niedoborem sodu (np. przyjmujących duże dawki leków moczopędnych) lub
- przy równoczesnym stosowaniu aliskirenu z innymi środkami działającymi na układ renina-angiotensyna-aldosteron.

Objętość wewnątrznaczyniową lub niedobór sodu należy wyrównać przed podaniem produktu leczniczego Rasilamlo lub rozpocząć inne leczenie pod ścisłą kontrolą lekarską. W krótkoterminowych badaniach klinicznych, u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczonych produktem leczniczym Rasilamlo, częstość występowania niedociśnienia tętniczego była mała (0,2%).

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie oceniano aliskirenu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy krwi $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ lub $1,70 \text{ mg/dl}$ u kobiet i $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ lub $2,00 \text{ mg/dl}$ u mężczyzn i (lub) $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), dializowanych, z zespołem nerczycowym lub nadciśnieniem nerkowo-naczyniowym w wywiadzie. Nie zaleca się stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia zaburzeń czynności nerek, takimi jak zmniejszenie objętości krwi krążącej (np. skutek utraty krwi, ciężkiej lub przedłużającej się biegunki, przedłużających się wymiotów itp.), choroby serca, choroby wątroby, cukrzyca lub choroby nerek. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka, którzy otrzymywali aliskiren. Ustępowała ona po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów niewydolności nerek, należy niezwłocznie przerwać stosowanie aliskirenu.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu stwierdzono przypadki zwiększenia stężenia potasu w surowicy u pacjentów stosujących aliskiren. Zmianę tę może nasilać równoczesne stosowanie innych środków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie leków.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Rasilamlo u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej, kardiomiopatia przerostowa ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory

Podobnie jak w przypadku innych leków rozszerzających naczynia krwionośne, wskazana jest szczególna ostrożność u pacjentów ze stenozą aortalną lub mitralną, lub kardiomiopatią przerostową ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Zwężenie tętnicy nerkowej

Nie istnieją dane z kontrolowanych badań klinicznych dotyczące stosowania produktu Rasilamlo u pacjentów z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub ze zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki. Jednakże, podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, jeśli u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej zastosuje się aliskiren. Dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność. W przypadku wystąpienia niewydolności nerek, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego.

Reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy

W czasie leczenia aliskirenem po jego wprowadzeniu do obrotu obserwowano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8). Podobnie jak w przypadku innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, u pacjentów stosujących aliskiren zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego lub objawów wskazujących na obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka).

U pacjentów tych występował obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie lub objawy wskazujące na obrzęk naczynioruchowy, co w niektórych przypadkach następowało po zastosowaniu innych produktów leczniczych, które mogą powodować obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny) (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano obrzęk naczynioruchowy i reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB (patrz punkt 4.8).

U pacjentów mających predyspozycje do nadwrażliwości należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia aliskirenem (patrz punkty 4.3 i 4.8). Należy zachować ostrożność zalecając aliskiren pacjentom z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie oraz należy ich uważnie monitorować podczas leczenia (patrz punkt 4.8), a w szczególności na początku leczenia.

Jeśli wystąpi reakcja anafilaktyczna lub obrzęk naczynioruchowy, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Rasilamlo i zastosować odpowiednie leczenie, a stan chorego monitorować do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych. Należy poinformować pacjentów, aby zgłaszali lekarzowi wszelkie objawy wskazujące na reakcje alergiczne, szczególnie trudności w oddychaniu lub przełykaniu, obrzęk twarzy, kończyn, oczu, ust lub języka. Jeśli obrzęk dotyczy języka, głośni lub krtani należy podać adrenalinę. Dodatkowo, należy zastosować środki niezbędne do zachowania drożności dróg oddechowych.

Dzieci i młodzież

Aliskiren jest substratem *glikoproteiny P* (P-gp) i istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem transportera leków związanych z glikoproteiną P. Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość (patrz punkt 5.2 i 5.3). Dlatego produkt leczniczy Rasilamlo jest przeciwwskazany u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat i nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat.

Dostępne są ograniczone dane o bezpieczeństwie, pochodzące z badania farmakokinetyki aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat (patrz punkt 4.8 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje dotyczące interakcji z produktem Rasilamlo

Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy produktem leczniczym Rasilamlo a innymi produktami leczniczymi. Dlatego poniżej przedstawiono informacje o znanych interakcjach poszczególnych substancji czynnych z innymi produktami leczniczymi.

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie aliskirenu i amlodypiny nie powoduje znaczących zmian stężenia w stanie równowagi dynamicznej (AUC) ani maksymalnego stężenia (C_{max}) każdej z substancji czynnych.

Informacje dotyczące interakcji aliskirenu

Przeciwwskazane stosowanie (patrz punkt 4.3)

- *Silne inhibitory P-gp*

W badaniu interakcji po podaniu dawki pojedynczej z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cyklosporyna w dawkach wynoszących 200 mg oraz 600 mg zwiększa wartość C_{max} aliskirenu w dawce 75 mg około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Zwiększenie to może być wyższe w przypadku większych dawek aliskirenu. U zdrowych ochotników, itrakonazol w dawce 100 mg zwiększa wartość AUC i C_{max} aliskirenu w dawce 150 mg odpowiednio 6,5-krotnie oraz 5,8-krotnie. Dlatego, jednoczesne podawanie aliskirenu i silnych inhibitorów P-gp jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Stosowanie nie jest zalecane (patrz punkt 4.2)

- *Sok owocowy i napoje zawierające wyciągi roślinne*

Podawanie soku owocowego z aliskirenem powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} aliskirenu. Jednoczesne podawanie soku grejpfrutowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 61%, a jednoczesne podawanie z aliskirenem w dawce 300 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o 38%. Jednoczesne podawanie soku pomarańczowego lub jabłkowego z aliskirenem w dawce 150 mg skutkowało zmniejszeniem wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 62% lub 63%. Zmniejszenie to jest prawdopodobnie spowodowane hamowaniem przez składniki soku owocowego polipeptydów transportujących aniony organiczne, które wychwytyją aliskiren w przewodzie pokarmowym. Dlatego, ze względu na ryzyko niepowodzenia terapeutycznego, nie należy pić soku owocowego w czasie stosowania produktu Rasilamlo. Nie oceniano wpływu napojów zawierających wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe) na wchłanianie aliskirenu. Jednak związki, które mogą hamować wychwyt aliskirenu przez polipeptydy transportujące aniony organiczne są powszechnie obecne w owocach, warzywach i wielu innych produktach roślinnych. Dlatego też, równocześnie z produktem Rasilamlo nie należy podawać napojów zawierających wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) z zastosowaniem aliskirenu, antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE)

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (inhibitorów ACE), antagonistów receptora angiotensynowego (ARB) lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, udar mózgu, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAAS w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu

- *Interakcje z P-gp*

W badaniach nieklinicznych, MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) uznano za główny mechanizm aktywnego transportu (ang. *efflux system*) biorący udział we wchłanianiu w jelitach i wydalaniu aliskirenu z żółcią (patrz punkt 5.2). Ryfampicyna, która jest induktorem glikoproteiny P, w badaniu klinicznym zmniejszała dostępność biologiczną aliskirenu o ok. 50%. Inne induktory P-gp (ziele dziurawca zwyczajnego) mogą zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu. Mimo iż nie było to przedmiotem badań nad aliskirenem, wiadomo, że P-gp kontroluje również wychwyt różnych substratów przez tkanki a inhibitory P-gp mogą zwiększać stosunek stężeń w tkance do osocza krwi. Dlatego właśnie inhibitory P-gp mogą bardziej zwiększać stężenie w tkankach niż stężenie w osoczu krwi. Możliwość wystąpienia interakcji pomiędzy lekami w miejscu P-gp będzie prawdopodobnie zależeć od tego, w jakim stopniu zostanie zahamowane białko transportujące.

- *Umiarkowane inhibitory P-gp*

Jednoczesne podawanie ketokonazolu w dawce 200 mg lub werapamilu w dawce 240 mg z aliskirenem w dawce 300 mg spowodowało zwiększenie wartości AUC aliskirenu o odpowiednio 76% lub 97%. Należy spodziewać się, że zmiana stężeń aliskirenu w osoczu w obecności ketokonazolu lub werapamilu będzie mieścić się w granicach wartości osiąganych po podwojeniu dawki aliskirenu. W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono, że dawki aliskirenu wynoszące do 600 mg lub dwukrotność maksymalnej zalecanej dawki terapeutycznej są dobrze tolerowane. W badaniach nieklinicznych wskazano, że jednoczesne podawanie aliskirenu i ketokonazolu zwiększa wchłanianie aliskirenu z przewodu pokarmowego i zmniejsza jego wydalanie z żółcią. Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania aliskirenu z ketokonazolem, werapamilem lub innymi umiarkowanymi inhibitorami P-gp (klarytromycyną, telitromycyną, erytromycyną, amiodaronem).

- *Produkty lecznicze wpływające na stężenie potasu w surowicy*

Równoczesne stosowanie innych leków wpływających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowych leków przeciwzapalnych lub innych produktów, które zwiększają stężenie potasu w surowicy (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, uzupełniających potas, substytutów soli zawierających potas, heparyny) może prowadzić do zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeśli jednoczesne podawanie z lekiem wpływającym na stężenie potasu w surowicy jest niezbędne, zaleca się ostrożność.

- *Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)*

Podobnie jak inne leki działające na układ renina-angiotensyna-aldosteron, niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe aliskirenu. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (pacjenci odwodnieni lub pacjenci w podeszłym wieku) równoczesne podawanie aliskirenu z NLPZ może skutkować dalszym pogorszeniem czynności nerek, w tym ciężką niewydolnością nerek, która zazwyczaj jest odwracalna. Dlatego, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania aliskirenu z NLPZ, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.

- *Furosemid i torasemid*

Równoczesne stosowanie aliskirenu i furosemidu podawanych doustnie nie miało wpływu na farmakokinetykę aliskirenu, ale zmniejszało ekspozycję na furosemid o 20-30% (nie badano wpływu aliskirenu na furosemid podawany domięśniowo lub dożylnie). Po podaniu wielokrotnym furosemidu (60 mg/dobę) w skojarzeniu z aliskirenem (300 mg/dobę) pacjentom z niewydolnością serca, wydalanie sodu z moczem oraz objętość moczu zmniejszyły się w ciągu pierwszych 4 godzin odpowiednio o 31% i 24% w porównaniu z furosemidem podawanym w monoterapii. Średnia masa ciała pacjentów, którym podawano równocześnie furosemid i aliskiren w dawce 300 mg wynosiła 84,6 kg i była większa niż masa ciała pacjentów, u których stosowano furosemid w monoterapii (83,4 kg). W przypadku stosowania aliskirenu w dawce 150 mg/dobę obserwowano mniejsze zmiany w farmakokinetyce i skuteczności furosemidu.

Dostępne dane kliniczne nie wykazały, by używano większych dawek torasemidu po jednoczesnym podaniu z aliskirenem. Uważa się, że wydalanie torasemidu przez nerki odbywa się za pośrednictwem nośników anionów organicznych (OAT). Aliskiren jest w minimalnym stopniu wydany przez nerki i tylko 0,6% dawki aliskirenu znajduje się w moczu po podaniu doustnym (patrz punkt 5.2). Ponieważ jednak wykazano, że aliskiren jest substratem polipeptydu 1A2 transportującego aniony organiczne (OATP1A2) (patrz interakcje z lekami hamującymi polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)), istnieje ryzyko, że aliskiren zmniejszy ekspozycję na torasemid znajdujący się w osoczu poprzez zaburzenie procesu wchłaniania.

Dlatego, u pacjentów stosujących równocześnie aliskiren i furosemid lub torasemid podawane doustnie, aby uniknąć zmian w objętości płynów pozakomórkowych i potencjalnego gromadzenia się płynów, zaleca się monitorowanie działania furosemidu i torasemidu w czasie rozpoczynania leczenia i dostosowywania dawki furosemidu, torasemidu lub aliskirenu (patrz punkt 4.4).

- *Warfaryna*

Nie oceniano wpływu aliskirenu na farmakokinetykę warfaryny.

- *Interakcje z pokarmem*

Wykazano, że pokarmy (o małej lub dużej zawartości tłuszczu) znacznie zmniejszają wchłanianie aliskirenu (patrz punkt 4.2). Dostępne dane kliniczne nie wskazują na addytywne działanie różnego rodzaju pokarmu i (lub) napojów, jednak nie oceniano zdolności do zmniejszania biodostępności aliskirenu wskutek tego działania addytywnego, stąd nie można go wykluczyć. Należy unikać równoczesnego podawania aliskirenu z sokiem owocowym lub napojami zawierającymi wyciągi roślinne, w tym herbaty ziołowe.

Brak interakcji

- Preparaty analizowane w klinicznych badaniach farmakokinetycznych aliskirenu to: acenokumarol, atenolol, celekoksyb, pioglitazon, allopurynol, 5-monoazotan izosorbidu i hydrochlorotiazyd. Nie stwierdzono żadnych interakcji.
- Równoczesne podawanie aliskirenu z metforminą ($\downarrow 28\%$), amlodypiną ($\uparrow 29\%$) lub cymetydyną ($\uparrow 19\%$) spowodowało zmianę pomiędzy 20% i 30% wartości $C_{\max}$ lub AUC aliskirenu. Po podaniu z atorwastatyną, wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w stanie stacjonarym zwiększyły się o 50%. Równoczesne podawanie aliskirenu nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, metforminy lub amlodypiny. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki aliskirenu ani podawanych równocześnie wymienionych produktów leczniczych.
- Dostępność biologiczna digoksyny oraz werapamilu może być nieznacznie zmniejszona przez aliskiren.

- *Interakcje z cytochromem CYP450*

Aliskiren nie hamuje aktywności izoenzymów cytochromu CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A). Aliskiren nie indukuje CYP3A4 dlatego nie należy spodziewać się, aby wpływał na ekspozycję ogólnoustrojową substancji, które hamują, indukują lub są metabolizowane przez te enzymy. Aliskiren jest metabolizowany w niewielkim stopniu przez enzymy cytochromu P-450, stąd nie należy się spodziewać interakcji spowodowanych hamowaniem lub indukowaniem izoenzymów cytochromu CYP450. Jednakże inhibitory CYP3A4 wpływają często na P-gp i dlatego można się spodziewać zwiększonej ekspozycji na aliskiren podczas równoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4, które również hamują P-gp (patrz inne informacje dotyczące glikoproteiny P w punkcie 4.5).

- *Substraty lub słabe inhibitory P-gp*

Nie zaobserwowano istotnych interakcji z atenololem, digoksyną, ani cymetydyną. Wartości AUC i $C_{\max}$ aliskirenu w dawce 300 mg w stanie równowagi dynamicznej zwiększyły się o 50% jeśli podawano go z atorwastatyną w dawce 80 mg. Na zwierzętach doświadczalnych wykazano, że P-gp jest głównym wyznacznikiem dostępności biologicznej aliskirenu. Produkty indukujące P-gp (ziele dziurawca, ryfampicyna) mogą więc zmniejszać dostępność biologiczną aliskirenu.

- *Leki hamujące polipeptydy transportujące aniony organiczne (OATP)*

Badania niekliniczne wskazują, że aliskiren może być substratem polipeptydów transportujących aniony organiczne. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania mogą wystąpić interakcje pomiędzy lekami hamującymi OATP i aliskirenem (patrz interakcje z sokiem owocowym).

Informacje dotyczące interakcji z amlodypiną

Działanie innych produktów leczniczych na amlodypinę

Ostrożność wymagana przy jednoczesnym stosowaniu

– *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

– *Induktory CYP3A4*

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

– *Sok grejpfrutowy*

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

– *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Działania amlodypiny na inne produkty lecznicze

- Działanie amlodypiny zmniejszające ciśnienie krwi sumuje się z działaniami zmniejszającymi ciśnienie krwi innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.
- Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek amlodypiny 10 mg z symwastatyną 80 mg powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu z symwastatyną stosowaną w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę zaleca się zmniejszenie dawki symwastatyny do 20 mg na dobę.

Brak interakcji

- W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie miała wpływu na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny, warfaryny oraz cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Lekarze zalecający produkt leczniczy Rasilamlo powinni poinformować kobiety w wieku rozrodczym o możliwym ryzyku związanym z jego stosowaniem w okresie ciąży. Produkt leczniczy Rasilamlo nie powinien być stosowany u kobiet planujących ciążę, dlatego przed planowaną ciążą należy zmienić leczenie na odpowiednie alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania aliskirenu u kobiet w ciąży. Aliskiren nie miał działania teratogenne u szczurów i królików (patrz punkt 5.3). Inne substancje działające bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) powodowały poważne zaburzenia rozwojowe płodów i śmierć noworodków. Podobnie, jak innych leków działających bezpośrednio na układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS), aliskirenu nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży, a jego stosowanie w drugim i trzecim trymestrze jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Bezpieczeństwo stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania rozrodczości przeprowadzone na szczurach wykazały brak toksycznego działania, z wyjątkiem opóźnienia terminu porodu oraz wydłużenia porodu w dawce 50-krotnie większej niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi (patrz punkt 5.3). Stosowanie w czasie ciąży zaleca się jedynie w przypadku braku bezpieczniejszej alternatywy leczenia lub, gdy choroba niesie większe ryzyko dla matki i płodu.

Produktu leczniczego Rasilamlo nie należy stosować w pierwszym trymestrze ciąży. Stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo w drugim i trzecim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku stwierdzenia ciąży w czasie leczenia, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Rasilamlo tak szybko jak to możliwe.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy aliskiren i (lub) amlodypina przenikają do mleka ludzkiego. Aliskiren przenika do mleka karmiących samic szczura.

Z powodu niewystarczających/ograniczonych informacji dotyczących przenikania aliskirenu i amlodypiny do mleka ludzi lub zwierząt, nie można wykluczać zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u kobiet karmiących piersią.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Rasilamlo biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących płodności podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo.

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów obserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3). Po zastosowaniu aliskirenu w dawce do 250 mg/kg mc./dobę płodność u szczurów była niezmieniona (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych należy pamiętać, że podczas przyjmowania produktu leczniczego Rasilamlo sporadycznie mogą wystąpić zawroty głowy lub znużenie.

Amlodypina może mieć niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjenta przyjmującego amlodypinę występują zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo przedstawiony poniżej powstał na podstawie badań klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Rasilamlo i znanego profilu bezpieczeństwa stosowania poszczególnych jego składników: aliskirenu i amlodypiny. Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rasilamlo u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Rasilamlo są niedociśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe. Działania niepożądane zgłaszane poprzednio dla jednego z poszczególnych składników wchodzących w skład produktu Rasilamlo (aliskiren i amlodypina) i wymienione w tabelarycznym zestawieniu działań niepożądanych mogą również wystąpić w przypadku stosowania produktu Rasilamlo.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych:

Działania niepożądane są uporządkowane według częstości występowania, rozpoczynając od najczęściej występujących działań, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo lub po zastosowaniu w monoterapii jednego lub obydwu ze składników przedstawiono w tabeli poniżej. W przypadku działań niepożądanych obserwowanych po zastosowaniu więcej niż jednego ze składników produktu złożonego, w tabeli niżej podano najwyższą częstość występowania danego działania niepożądanego.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo rzadko	Leukopenia ^{am} , małopłytkowość ^{am}
Zaburzenia układu immunologicznego	
Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^a , reakcje nadwrażliwości ^a
Bardzo rzadko	Reakcje anafilaktyczne ^{am}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo rzadko	Hiperglikemia ^{am}
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często	Bezsenna ^{am} , zmiany nastroju (w tym niepokój) ^{am} , depresja ^{am}
Rzadko	Stan splątania ^{am}
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	Senność ^{am} , ból głowy (szczególnie na początku leczenia) ^{am}
Niezbyt często	Drżenie ^{am} , zaburzenia smaku ^{am} , omdlenie ^{am} , niedoczulica ^{am} , parestezje ^{am}
Bardzo rzadko	Wzmoczone napięcie ^{am} , neuropatia obwodowa ^{am}
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie) ^{am}
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Szum uszny ^{am}
Częstość nieznana	Zawroty głowy ^a

Zaburzenia serca	
Często	Zawroty głowy ^{a,am} , kołatanie serca ^{a,am} , obrzęk obwodowy ^{c,a,am*}
Bardzo rzadko	Zawał mięśnia sercowego ^{am} , zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków) ^{am}
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy) ^{am} , niedociśnienie ^{a,am}
Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń krwionośnych ^{am}
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	Duszność ^{a,am} , zapalenie błony śluzowej nosa ^{am} , kaszel ^{a,am}
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Biegunka ^a , ból brzucha ^{am} , nudności ^{a,am}
Niezbyt często	Wymioty ^{a,am} , niestrawność ^{am} , zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie) ^{am} , suchość błony śluzowej jamy ustnej ^{am}
Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki ^{am} , zapalenie błony śluzowej żołądka ^{am} , rozrost dziąseł ^{am}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby ^{a,am} , żółtaczką ^{a,am} , zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (w większości przypadków związane z cholestazą) ^{am}
Nieznana	Zaburzenia czynności wątroby ^{a,**} , niewydolność wątroby ^{a,***}
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Ciężkie skórne działania niepożądane, w tym zespół Stevensa-Johnsona ^a , martwica toksyczno-rozplywna naskórka ^a , zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej ^a , wysypka ^{a,am} , świąd ^{a,am} , pokrzywka ^{a,am} , łysienie ^{am} , plamica ^{am} , odbarwienie skóry ^{am} , nadmierne pocenie się ^{am} , wykwity ^{am}
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ^a , rumień ^a
Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy ^{am} , złuszczone zapalenie skóry ^{am} , zespół Stevensa-Johnsona ^{am} , obrzęk Quinckego ^{am} , nadwrażliwość na światło ^{am}
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów ^{a,am} , obrzęk w okolicy kostek ^{am}
Niezbyt często	Ból mięśni ^{am} , kurcze mięśni ^{am} , ból pleców ^{am}
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często	Ostra niewydolność nerek ^a , zaburzenia czynności nerek ^a , zaburzenia oddawania moczu ^{am} , oddawanie moczu w nocy ^{am} , zwiększenie częstości oddawania moczu ^{am}
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja ^{am} , ginekomastia ^{am}
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Zmęczenie ^{am}
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej ^{am} , osłabienie ^{am} , ból ^{am} , złe samopoczucie ^{am}

Badania diagnostyczne	
Często	Hiperkaliemia ^a
Niezbýt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^a , zwiększenie masy ciała ^{am} , zmniejszenie masy ciała ^{am}
Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny ^a , zmniejszenie wartości hematokrytu ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a
Częstość nieznana:	Hiponatremia

^c Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Rasilamlo;

^a Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu aliskirenu w monoterapii;

^{am} Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu amlodypiny w monoterapii;

* Obrzęki obwodowe są znanym działaniem niepożądanym amlodypiny zależnym od dawki i był on również zgłaszany po zastosowaniu aliskirenu w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. W badaniach klinicznych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym produktu leczniczego Rasilamlo były obrzęki obwodowe, występujące z częstością mniejszą lub równą jak po zastosowaniu analogicznych dawek amlodypiny, ale większą niż po podaniu aliskirenu;

** Pojedyncze przypadki zaburzeń czynności wątroby z objawami klinicznymi i potwierdzone laboratoryjnie bardziej znaczące zaburzenia czynności wątroby;

*** W tym zgłoszony po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu jeden przypadek „piorunującej niewydolności wątroby”, dla którego nie można wykluczyć związku przyczynowego z aliskirenem.

Dodatkowe informacje dotyczące pojedynczych składników

Działania niepożądane zgłaszane wcześniej przy jednym z poszczególnych składników mogą wystąpić podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, nawet jeśli nie były obserwowane w badaniach klinicznych.

Aliskiren

Opis wybranych działań niepożądanych:

W czasie leczenia aliskirenem występowały reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i obrzęk naczynioruchowy.

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w czasie leczenia aliskirenem obrzęk naczynioruchowy oraz reakcje nadwrażliwości występowały rzadko, w częstości porównywalnej do występującej w czasie przyjmowania placebo lub leczenia komparatorami.

Przypadki występowania obrzęku naczynioruchowego lub objawów sugerujących obrzęk naczynioruchowy (obrzęk twarzy, warg, gardła i (lub) języka) zgłaszano również po wprowadzeniu leku do obrotu. U części z tych pacjentów stwierdzono w wywiadzie obrzęk naczynioruchowy lub objawy sugerujące obrzęk naczynioruchowy, które niekiedy występowały po zastosowaniu innych produktów leczniczych mogących wywoływać obrzęk naczynioruchowy, w tym inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitorów ACE i antagonistów receptorów angiotensyny).

Po wprowadzeniu leku do obrotu, zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego lub reakcje podobne do obrzęku naczynioruchowego, jeśli aliskiren stosowany był w skojarzeniu z inhibitorami ACE i (lub) ARB.

Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne zgłaszano również po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących reakcję nadwrażliwości/obrzęk naczynioruchowy (w szczególności trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypka, świąd, pokrzywka lub obrzęk twarzy, kończyn, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy) pacjent powinien przerwać stosowanie produktu leczniczego i skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 4.4).

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano występowanie bólu stawów. W niektórych przypadkach był on związany z reakcją nadwrażliwości.

Po wprowadzeniu produktu na rynek zgłaszano zaburzenia czynności nerek oraz przypadki ostrej niewydolności nerek u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4).

Badania diagnostyczne

W kontrolowanych badaniach klinicznych, klinicznie istotne zmiany w standardowych parametrach laboratoryjnych były niezbyt często związane ze stosowaniem aliskirenu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym aliskiren nie miał klinicznie istotnego wpływu na stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu związanego z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL-C), stężenie triglicerydów na czczo, stężenie glukozy na czczo lub stężenie kwasu moczowego.

Hemoglobina i hematokryt: Obserwowano niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu (średnie zmniejszenie odpowiednio o około 0,05 mmol/l i 0,16 procenta). Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu niedokrwistości. Efekt ten obserwuje się również po podaniu innych produktów leczniczych działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron, takich jak inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) i antagoniści receptorów angiotensyny (ARB).

Stężenie potasu w surowicy: W czasie stosowania aliskirenu obserwowano zwiększenie stężenia potasu i może ono być nasilone w razie równoczesnego stosowania innych leków działających na układ renina-angiotensyna-aldosteron lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Zgodnie ze standardową praktyką lekarską, zaleca się okresowe oznaczanie czynności nerek, w tym elektrolitów w surowicy, jeśli niezbędne jest równoczesne stosowanie tych leków.

Dzieci i młodzież

Na podstawie ograniczonej liczby danych pochodzących z badania farmakokinetycznego dotyczącego stosowania aliskirenu u 39 dzieci z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6-17 lat, można spodziewać się, że częstość, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą podobne do obserwowanych u dorosłych z nadciśnieniem tętniczym. Podobnie jak w przypadku innych antagonistów układu renina-angiotensyna-aldosteron, ból głowy jest częstym działaniem niepożądanym występującym u dzieci leczonych aliskirenem.

Amlodypina

Wyjątkowo zgłaszano przypadki zespołu pozapiramidowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia związanego z przedawkowaniem produktu leczniczego Rasilamlo. Najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania produktu leczniczego Rasilamlo jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu i amlodypiny.

Podczas stosowania aliskirenu, najbardziej prawdopodobnym objawem przedawkowania jest niedociśnienie tętnicze, związane z przeciwnadciśnieniowym działaniem aliskirenu.

Dostępne dane dotyczące stosowania amlodypiny sugerują, że znaczne przedawkowanie może objawiać się nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobne przedłużające się niedociśnienie układowe mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym.

Leczenie

W przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego podczas stosowania produktu leczniczego Rasilamlo, należy wdrożyć leczenie podtrzymujące.

Istotne klinicznie niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wspomagania układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, unoszenia kończyn i monitorowanie właściwego wypełnienia łóżyska naczyniowego oraz wydalania moczu.

Środek obkurczający naczynia krwionośne może być pomocny w przywracaniu napięcia naczyń i ciśnienia krwi, pod warunkiem braku przeciwwskazań do jego stosowania. Glukonian wapnia podawany dożylnie może być korzystny w odwracaniu skutków blokady kanałów wapniowych.

Plukanie żołądka w niektórych przypadkach może być skuteczne. Wykazano, że zastosowanie węgla aktywowanego u zdrowych ochotników do 2 godzin po podaniu amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zmniejszenie stopnia wchłaniania amlodypiny.

Ze względu na częste wiązanie się amlodypiny z białkami, dializa prawdopodobnie nie przyniesie korzyści.

W badaniu, w którym uczestniczyli pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawani hemodializoterapii, klirens nerkowy w czasie dializy był mały (<2% wartości klirensu po podaniu doustnym). Dlatego dializa nie jest uznawana za właściwą metodę leczenia przedawkowania aliskirenu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory reniny, kod ATC: C09XA53

Produkt leczniczy Rasilamlo jest połączeniem dwóch składników przeciwnadciśnieniowych o uzupełniających się mechanizmach działania w celu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego u pacjentów z pierwotnym nadciśnieniem: aliskirenu należącego do grupy bezpośrednich inhibitorów reniny oraz amlodypiny należącej do grupy antagonistów wapnia.

Rasilamlo

Zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem i amlodypiną ma swoje uzasadnienie w działaniu tych dwóch produktów leczniczych na różne, ale wzajemnie uzupełniające się układy regulujące ciśnienie krwi. Antagoniści wapnia powstrzymują napływ wapnia do komórek mięśni gładkich znajdujących się w ścianie naczyń, zapobiegając w ten sposób skurczom komórek mięśni gładkich i zwężeniu naczyń. Inhibitory reniny hamują aktywność enzymu reniny i w konsekwencji uniemożliwiają tworzenie się angiotensyny II, najważniejszej cząsteczki efektorowej układu renina-angiotensyna-aldosteron. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń oraz ponowną absorpcję sodu i wody. Zatem, amlodypina bezpośrednio hamuje zwężenie naczyń i zmniejsza opór naczyniowy, natomiast aliskiren, poprzez kontrolę wytwarzania angiotensyny II, może również hamować zwężenie naczyń, a dodatkowo reguluje bilans wody i sodu zbliżając go do wartości koniecznych dla utrzymania prawidłowego ciśnienia krwi. Połączony wpływ aliskirenu i amlodypiny na te dwa najważniejsze czynniki regulujące ciśnienie krwi (zwężenie naczyń i działanie nadciśnieniowe układu renina-angiotensyna-aldosteron) powoduje skuteczniejsze działanie przeciwnadciśnieniowe niż efekty obserwowane po zastosowaniu monoterapii.

Produkt leczniczy Rasilamlo analizowano w szeregu badań kontrolowanych substancją czynną lub placebo, jak również w badaniach długoterminowych, w których uczestniczyło łącznie 5 570 pacjentów z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi pomiędzy 90 mmHg a 109 mmHg).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, u których nie stosowano monoterapii, podawanie produktu leczniczego Rasilamlo raz na dobę skutkowało zależnym od dawki klinicznie istotnym obniżeniem skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego.

Po zastosowaniu u pacjentów, których ciśnienie krwi nie było odpowiednio kontrolowane aliskirenem lub amlodypiną, produkt leczniczy Rasilamlo powodował znaczniejsze obniżenie ciśnienia tętniczego po jednym tygodniu leczenia niż zastosowanie monoterapii, a osiągnięty efekt po czterech tygodniach leczenia był zbliżony do maksymalnego.

W badaniu, do którego zrandomizowano 820 pacjentów bez odpowiedniej odpowiedzi na leczenie aliskirenem w dawce 300 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 18,0/13,1 mmHg, co było statystycznie znamienne większe niż po zastosowaniu monoterapii aliskirenem w dawce 300 mg. Leczenie skojarzone dawką 300 mg/5 mg spowodowało również statystycznie istotnie większe obniżenie ciśnienia krwi niż monoterapia aliskirenem w dawce 300 mg. W podgrupie 584 pacjentów, zastosowanie leczenia skojarzonego aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia tętniczego krwi odpowiednio o 7,8/4,8 mmHg i 11,7/7,7 mmHg w dawkach 300/5 mg i 300/10 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 300 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w wysokości skurczowego ciśnienia krwi (SBP) ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 847 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 10 mg, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną w dawce 150 mg/10 mg oraz 300 mg/10 mg spowodowało obniżenie średniego skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o odpowiednio 11,0/9,0 mmHg oraz 14,4/11,0 mmHg, co było statystycznie większe niż po zastosowaniu samej amlodypiny w dawce 10 mg. W podgrupie 549 pacjentów, leczenie skojarzone aliskirenem/amlodypiną skutkowało dodatkowym skurczowym/rozkurczowym średnim obniżeniem ciśnienia krwi odpowiednio o 4,0/2,2 mmHg i 7,6/4,7 mmHg w dawkach 150/10 mg i 300/10 mg w porównaniu z amlodypiną w dawce 10 mg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

W badaniu, do którego zrandomizowano 545 pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie amlodypiną w dawce 5 mg, leczenie skojarzone aliskirenem w dawce 150 mg/amlodypiną w dawce 5 mg spowodowało znacznie większe obniżenie ciśnienia krwi niż u pacjentów leczonych amlodypiną w dawce 5 mg.

W 8-tygodniowym, randomizowanym, podwójnie ślepych, kontrolowanym placebo, badaniu czynnikowym w grupach równoległych u 1 688 zrandomizowanych pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym, leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach od 150 mg/5 mg do 300 mg/10 mg skutkowało zależnym od dawki istotnym klinicznie średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowego/rozkurczowego) w zakresie odpowiednio od 20,6/14,0 mmHg do 23,9/16,5 mmHg, w porównaniu do 15,4/10,2 mmHg dla aliskirenu w dawce 300 mg, 21,0/13,8 mmHg dla amlodypiny w dawce 10 mg oraz 6,8/5,4 mmHg po zastosowaniu placebo u pacjentów ze średnim wyjściowym ciśnieniem krwi wynoszącym 157,3/99,7 mmHg. Wyniki te były statystycznie istotne w porównaniu z placebo i aliskirenem dla wszystkich dawek. Obniżenie ciśnienia krwi po zastosowaniu leczenia skojarzonego utrzymywało się przez 24 godziny do podania kolejnej dawki. W podgrupie 1 069 pacjentów, zastosowanie produktu leczniczego Rasilamlo skutkowało średnim obniżeniem ciśnienia krwi (skurczowym/rozkurczowym) w zakresie od 20,6/13,6 mmHg do 24,2/17,3 mmHg (podgrupę stanowili pacjenci bez nieprawidłowych odczytów, zdefiniowanych jako różnica w SBP ≥ 10 mmHg na początku lub na końcu badania).

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rasilamlo oceniano w badaniach trwających do jednego roku.

Wpływ produktu leczniczego Rasilamlo na śmiertelność z jakiegokolwiek powodu i śmiertelność z powodu zaburzeń sercowo-naczyniowych, jak również na powikłania sercowo-naczyniowe i uszkodzenie narządu docelowego nie są obecnie znane.

Produkt leczniczy Rasilamlo podawano ponad 2 800 pacjentom w ramach zakończonych badań klinicznych, w tym 372 pacjentów przyjmowało lek przez jeden rok lub dłużej. Leczenie produktem leczniczym Rasilamlo w dawkach do 300 mg/10 mg spowodowało wystąpienie zdarzeń niepożądanych z całkowitą częstością podobną do tej, jaką stwierdzano po podaniu analogicznych monoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazywała żadnego związku z płcią i wiekiem pacjenta, wskaźnikiem masy ciała oraz przynależnością rasową i etniczną. Nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych specyficznych dla produktu leczniczego Rasilamlo oprócz działań znanych jako działania niepożądane odpowiednich monoterapii. W podwójnie ślepych, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 688 pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem, przerwanie leczenia z powodu klinicznych zdarzeń niepożądanych miało miejsce u 1,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Rasilamlo w porównaniu z 1,5% pacjentów otrzymujących placebo.

Aliskiren

Aliskiren jest czynnikiem po podaniu doustnym, niepeptydowym, silnym i wybiórczo działającym bezpośrednim inhibitorem ludzkiej reniny.

Hamując aktywność enzymu reniny, aliskiren hamuje układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) w punkcie aktywacji, blokując przekształcenie angiotensynogenu w angiotensynę I oraz zmniejszając stężenie angiotensyny I i angiotensyny II. Podczas, gdy inne produkty lecznicze hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (inhibitory ACE i antagoniści receptorów angiotensyny II) powodują kompensacyjne zwiększenie aktywności reninowej osocza, leczenie aliskirenem zmniejsza aktywność reninową osocza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym o około 50 do 80%. Podobne zmniejszenie obserwowano po podaniu aliskirenu w skojarzeniu z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. W chwili obecnej konsekwencje kliniczne różnic we wpływie na aktywność reninową osocza nie są znane.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, podawanie aliskirenu raz na dobę w dawkach 150 mg i 300 mg spowodowało zależne od dawki zmniejszenie zarówno skurczowego jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi, które utrzymywało się przez cały okres 24 godzin do podania kolejnej dawki (utrzymując korzystne działanie we wczesnych godzinach porannych), przy średnim współczynniku T/P (trough-to-peak ratio) dla ciśnienia rozkurczowego do 98% dla dawki 300 mg. Po 2 tygodniach zaobserwowano 85 do 90% maksymalnego działania obniżającego ciśnienie krwi. Działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymywało się podczas długotrwałego leczenia i było niezależne od wieku, płci, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej. Aliskiren został przebadany u 1 864 pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz u 426 pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Badania z aliskirenem stosowanym w monoterapii wykazały działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi porównywalne z działaniem przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych z innych grup, w tym inhibitorów ACE oraz antagonistów receptorów angiotensyny II. W porównaniu z lekiem moczopędnym (hydrochlorotiazydem – HCTZ), aliskiren w dawce 300 mg zmniejszał skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi o 17,0/12,3 mmHg, w porównaniu do zmniejszenia o 14,4/10,5 mmHg dla HCTZ w dawce 25 mg po 12 tygodniach leczenia.

Przeprowadzono badania dotyczące leczenia skojarzonego aliskirenem i lekiem moczopędnym hydrochlorotiazydem, jak również beta-adrenolitykiem, takim jak atenolol. Takie leczenie skojarzone było dobrze tolerowane. Aliskiren wykazywał addycyjne działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi, jeśli był stosowany jednocześnie z hydrochlorotiazydem.

W 9-miesięcznym badaniu równoważności z udziałem 901 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) z pierwotnym nadciśnieniem skurczowym skuteczność i bezpieczeństwo leczenia aliskirenem porównywano z leczeniem ramiprylem. Aliskiren w dawce 150 mg lub 300 mg na dobę lub ramipryl w dawce 5 mg lub 10 mg na dobę podawano przez 36 tygodni wraz z nieobowiązkowym leczeniem wspomagającym hydrochlorotiazydem (w dawce 12,5 mg lub 25 mg) w 12 tygodniu i amlodypiną (w dawce 5 mg lub 10 mg) w 22 tygodniu. W ciągu 12 tygodni, monoterapia aliskirenem spowodowała zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego o 14,0/5,1 mmHg w porównaniu ze zmniejszeniem o 11,6/3,6 mmHg w wyniku leczenia ramiprylem, z zachowaną zgodnością w zakresie równoważności aliskirenu i ramiprylu w wybranych dawkach, a różnice w skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu tętniczym były istotne statystycznie. W obu grupach odnotowano porównywalną tolerancję leczenia, jednak wśród pacjentów otrzymujących ramipryl kaszel zgłaszano częściej niż w grupie aliskirenu (14,2% w porównaniu z 4,4%), natomiast biegunka występowała częściej wśród pacjentów otrzymujących aliskiren niż u osób leczonych ramiprylem (6,6% w porównaniu z 5,0%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem 754 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w podeszłym wieku (≥ 65 lat) oraz w bardzo podeszłym wieku (30% ≥ 75 lat) aliskiren w dawkach 75 mg, 150 mg oraz 300 mg powodował istotnie statystycznie większe obniżenie ciśnienia tętniczego (zarówno skurczowego jak i rozkurczowego) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono dodatkowego zmniejszenia ciśnienia tętniczego po zastosowaniu aliskirenu w dawce 300 mg w porównaniu z aliskirenem w dawce 150 mg. Wszystkie trzy dawki były dobrze tolerowane zarówno u pacjentów w podeszłym wieku jak i u pacjentów w bardzo podeszłym wieku.

Nie znaleziono dowodów na występowanie niedociśnienia tętniczego po podaniu pierwszej dawki ani nie stwierdzono wpływu na częstość tętna u pacjentów leczonych w ramach kontrolowanych badań klinicznych. Nasilone niedociśnienie tętnicze obserwowano niezbyt często (0,1%) u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, leczonych aliskirenem w monoterapii. Niedociśnienie tętnicze było również niezbyt częste ($<1\%$) w przypadku leczenia skojarzonego z innymi przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi. Po przerwaniu leczenia, ciśnienie tętnicze krwi w okresie kilku tygodni stopniowo powracało do wartości wyjściowych i nie znaleziono dowodów na występowanie efektu z odbicia w odniesieniu do ciśnienia tętniczego krwi lub aktywności reninowej osocza.

W 36-tygodniowym badaniu z udziałem 820 pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory o etiologii niedokrwiennej, w leczeniu podstawowym nie stwierdzono zmian w przebudowie mięśnia komory ocenionych na podstawie objętości późnoskurczowej lewej komory po zastosowaniu aliskirenu w porównaniu z placebo.

Złożona częstość występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, powtarzających się zawałów serca, udarów i nagłego zgonu po reanimacji była podobna w grupie aliskirenu oraz w grupie placebo. Jednakże, u pacjentów otrzymujących aliskiren obserwowano zwiększoną częstość występowania hiperkaliemii, niedociśnienia tętniczego i zaburzenia czynności nerek w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Oceniano wpływ aliskirenu na układ sercowo-naczyniowy i nerki w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 8 606 pacjentów z cukrzycą typu II i przewlekłą chorobą nerek [potwierdzoną na podstawie proteinurii i/(lub) GFR <60 ml/min/1,73 m²] z towarzyszącą chorobą sercowo-naczyniową lub bez niej. U większości pacjentów ciśnienie tętnicze krwi było dobrze kontrolowane w chwili włączenia do badania. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił zestaw powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych.

W badaniu tym porównywano efekt dodania aliskirenu w dawce 300 mg lub placebo do standardowej terapii, na którą składał się inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę lub antagonistę receptora angiotensynowego. Badanie zakończono przedwcześnie z uwagi na małe prawdopodobieństwo by uczestnicy mogli odnieść korzyść ze stosowania aliskirenu. Ostateczne wyniki badania wskazały, że współczynnik ryzyka dla pierwszorzędnego punktu końcowego wynosi 1,097 na korzyść placebo (przedział ufności 95,4%: 0,987; 1,218, dwustronny $p=0,0787$). Ponadto, obserwowano zwiększoną częstość zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania aliskirenu w porównaniu z placebo (38,2% w porównaniu z 30,3%). W szczególności stwierdzono zwiększoną częstość zaburzeń czynności nerek (14,5% w porównaniu z 12,4%), hiperkaliemii (39,19% w porównaniu z 29,0%), zdarzeń związanych z niedociśnieniem (19,9% w porównaniu z 16,3%) i punktów końcowych związanych z potwierdzonym udarem mózgu (3,4% w porównaniu z 2,7%). Wzrost częstości występowania udaru mózgu był większy u pacjentów z niewydolnością nerek.

Aliskiren w dawce 150 mg (zwiększanej do 300 mg, w przypadku tolerancji) dodany do konwencjonalnej terapii oceniano w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 1 639 pacjentów ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, hospitalizowanych z powodu incydentu ostrej niewydolności serca (stopnia III-IV wg NYHA), którzy w chwili rozpoczęcia badania byli hemodynamicznie stabilni. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub ponowna hospitalizacja z powodu niewydolności serca w ciągu 6 miesięcy; drugorzędowe punkty końcowe oceniano w ciągu 12 miesięcy.

Badanie wykazało brak korzyści ze stosowania aliskirenu, podawanego dodatkowo do standardowego leczenia ostrej niewydolności serca, oraz zwiększenie ryzyka zdarzeń dotyczących układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą. Wyniki badania wskazywały na nieistotny wpływ aliskirenu przy współczynniku ryzyka wynoszącym 0,92 (95% przedział ufności: 0,76-1,12; $p=0,41$, aliskiren w porównaniu z placebo). Zgłaszano różne skutki leczenia aliskirenem w odniesieniu do ogólnej śmiertelności w ciągu 12 miesięcy, zależnie od występowania lub braku cukrzycy. W podgrupie pacjentów z cukrzycą współczynnik ryzyka wynosił 1,64 na korzyść placebo (95% przedział ufności: 1,15-2,33), natomiast współczynnik ryzyka w podgrupie pacjentów bez cukrzycy wynosił 0,69 na korzyść aliskirenu (95% przedział ufności: 0,50-0,94); wartość p dla interakcji = 0,0003. W grupie aliskirenu obserwowano zwiększenie częstości występowania hiperkaliemii (20,9% w porównaniu z 17,5%), zaburzeń czynności nerek/niewydolności nerek (16,6% w porównaniu z 12,1%) oraz hipotensji (17,1% w porównaniu z 12,6%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo i częstość ta była większa u pacjentów z cukrzycą.

Wpływ aliskirenu na śmiertelność i chorobowość z przyczyn sercowo-naczyniowych nie jest obecnie znany.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących długoterminowej skuteczności działania aliskirenu u pacjentów z niewydolnością serca.

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, z placebo i aktywną kontrolą, w którym stosowano elektrokardiografię standardową i holterowską, nie obserwowano wpływu na odstęp QT.

Amlodypina

Amlodypina - składnik produktu leczniczego Rasilamlo hamuje wejście jonów wapnia przez błony komórkowe do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim działaniu rozkurczającym mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego i ciśnienia krwi. Dane doświadczalne sugerują, że amlodypina przyłącza się zarówno w miejscach wiązania pochodnych dihydropirydyny, jak i pochodnych nie-dihydropirydynowych.

Proces kurczenia mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń krwionośnych zależy od przemieszczania się zewnątrzkomórkowych jonów wapnia do komórek mięśni poprzez specjalne kanały jonowe.

Po podaniu dawek terapeutycznych pacjentom z nadciśnieniem, amlodypina powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, skutkujące zmniejszeniem ciśnienia krwi w pozycji leżącej i stojącej. Obniżeniu ciśnienia krwi podczas przedłużonego podawania nie towarzyszy istotna zmiana częstości skurczów serca ani stężeń katecholamin w osoczu.

Stężenia w osoczu korelują z działaniem zarówno u młodych, jak i u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z nadciśnieniem i z prawidłową czynnością nerek, dawki terapeutyczne amlodypiny skutkowały zmniejszeniem nerkowego oporu naczyniowego i zwiększeniem współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz efektywnego nerkowego przepływu osocza, bez zmiany frakcji przesączania lub występowania białkomoczu.

Podobnie jak w przypadku innych antagonistów wapnia, pomiary hemodynamiczne czynności serca w spoczynku i podczas ćwiczeń fizycznych (lub marszu) u pacjentów z prawidłową czynnością komór, leczonych amlodypiną na ogół wykazywały niewielkie zwiększenie wskaźnika sercowego bez istotnego wpływu na dP/dt lub na ciśnienie końcoworozkurczowe i pojemność końcoworozkurczową lewej komory. W badaniach hemodynamicznych, amlodypina podawana w zakresie dawek terapeutycznych zdrowym zwierzętom i ludziom, nie wykazywała ujemnego działania inotropowego, u ludzi nawet po podaniu w skojarzeniu z beta-adrenolitykami.

Amlodypina nie zmienia czynności węzła zatokowo-przedsionkowego ani przewodzenia przedsionkowo-komorowego u zdrowych zwierząt i ludzi. W badaniach klinicznych, w których amlodypinę podawano w skojarzeniu z beta-adrenolitykami pacjentom z nadciśnieniem lub dusznicą bolesną, nie obserwowano działań niepożądanych w badaniach elektrokardiograficznych.

Amlodypina miała korzystne działanie kliniczne u pacjentów z przewlekłą dusznicą bolesną, dusznicą naczynioskurczową i angiograficznie udokumentowaną chorobą tętnic wieńcowych.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym

Podczas randomizowanego, podwójnie ślepego badania powikłań i śmiertelności prowadzonego pod nazwą ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) dokonano porównania nowszych terapii: amlodypiny w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonisty wapnia) lub lizinoprylu w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitora ACE) jako leczenia pierwszego rzutu z podawaniem diuretyku tiazydowego, chlortalidonu w dawce 12,5-25 mg/dobę pacjentom z nadciśnieniem w stopniu od łagodnego do umiarkowanego.

Do badania zrandomizowano łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem w wieku 55 lat i starszych, których następnie poddano obserwacji trwającej średnio 4,9 lat. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: przeżyty zawał mięśnia sercowego lub udar (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowane rozpoznanie innej sercowo-naczyniowej choroby miażdżycowej (łącznie 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl lub <0,906 mmol/l (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub w badaniu echokardiograficznym (20,9%), czynne palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony punkt końcowy choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem lub zawału serca niepowodującego zgonu pacjenta. Nie stwierdzono istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy leczeniem opartym na podawaniu amlodypiny a terapią na bazie chlortalidonu: wskaźnik ryzyka (RR) 0,98 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość występowania niewydolności serca (element złożonego punktu końcowego dotyczącego serca i naczyń) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu z grupą chlortalidonu (10,2% w porównaniu z 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie obserwowano jednak istotnej różnicy w śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny pomiędzy leczeniem amlodypiną a terapią na chlortalidonem RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rasilamlo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aliskiren

Wchłanianie

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia aliskirenu w osoczu osiągane są po 1-3 godzinach. Bezwzględna dostępność biologiczna aliskirenu wynosi około 2-3%. Posiłki o dużej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 85% oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC) o 70%. W stanie stacjonarnym posiłki o małej zawartości tłuszczu zmniejszają C_{max} o 76% a pole pod krzywą AUC_{0-tau} o 67% u pacjentów z nadciśnieniem. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym uzyskuje się w ciągu 5-7 dni w przypadku podawania raz na dobę i są one około 2-krotnie większe niż po podaniu dawki początkowej.

Transportery

W badaniach przedklinicznych MDR1/Mdr1a/1b (P-gp) był głównym składnikiem układu transporterów odpowiedzialnego za wchłanianie jelitowe i wydzielanie aliskirenu przez drogi żółciowe.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 135 litrów, co wskazuje, że aliskiren jest w dużym stopniu dystrybuowany do przestrzeni pozanaczyniowej. Aliskiren wiąże się z białkami osocza w stopniu umiarkowanym (47-51%), niezależnie od stężenia.

Metabolizm i eliminacja

Średni okres półtrwania wynosi około 40 godzin (zakres 34-41 godzin). Aliskiren jest wydalany głównie w postaci niezmienionej z kałem (78%). Około 1,4% całkowitej dawki podanej doustnie jest metabolizowane. Za metabolizm aliskirenu odpowiada enzym CYP3A4. Po podaniu doustnym około 0,6% dawki jest wydalone z moczem. Po podaniu dożylnym średni klirens osoczowy wynosi około 9 l/h.

Liniowość

Całkowity wpływ aliskirenu na organizm zwiększał się bardziej niż wynikałoby to z proporcji do zwiększenia dawki. Po podaniu pojedynczej dawki w zakresie dawek od 75 do 600 mg, 2-krotne zwiększenie dawki powodowało odpowiednio ~2,3 i ~2,6-krotne zwiększenie wartości AUC i C_{max} . W stanie stacjonarnym brak liniowości może być bardziej wyraźny. Nie zidentyfikowano mechanizmów odpowiedzialnych za odchylenia od liniowości. Jednym z możliwych mechanizmów jest nasycenie nośników w miejscu wchłaniania lub na drodze klirensu wątrobowo-żółciowego.

Dzieci i młodzież

W badaniu farmakokinetycznym dotyczącym stosowania aliskirenu u 39 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym w wieku 6 do 17 lat, którym podawano aliskiren w dawce 2 mg/kg mc. lub 6 mg/kg mc. w postaci granulek (3,125 mg/tabletkę), parametry farmakokinetyczne były podobne do tych u dorosłych. Wyniki tego badania nie sugerowały, aby wiek, masa ciała lub płeć miały jakiegokolwiek znaczący wpływ na ekspozycję ogólnoustrojową (patrz punkt 4.2).

Wyniki badania MDR1 w ludzkich tkankach *in vitro* wskazywały, że dojrzewanie transporterów MDR1 (P-gp) było zależne od wieku i rodzaju tkanki. Obserwowano dużą zmienność międzyosobniczą w odniesieniu do ekspresji mRNA (maksymalnie 600-krotność). Ekspresja mRNA MDR1 w wątrobie była statystycznie znamiennej mniejsza w próbkach pobranych od płodów, noworodków i niemowląt w wieku do 23 miesięcy.

Nie można określić wieku, w jakim układ transporterów osiąga dojrzałość. Istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren u dzieci z niedojrzałym układem MDR1 (P-gp) (patrz punkt „Transportery” wyżej oraz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych samej amlodypiny, maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 6-12 godzinach. Całkowitą biodostępność oszacowano pomiędzy 64% i 80%. Przyjmowanie pokarmu nie ma wpływu na biodostępność amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* z amlodypiną wykazały, że około 97,5% leku znajdującego się w krwiobiegu pacjentów z nadciśnieniem wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Amlodypina jest w znacznym stopniu (około 90%) metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, przy czym 10% wyjściowej amlodypiny i 60% jej metabolitów zostaje wydalone z moczem.

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania fazy eliminacji wynoszącym około 30 do 50 godzin. Stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym osiągane są po stałym podawaniu przez 7-8 dni.

Liniowość

Amlodypina wykazuje farmakokinetykę liniową pomiędzy dawkami terapeutycznymi 5 mg i 10 mg.

Aliskiren/amlodypina

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Rasilamlo, mediana czasu do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu wynosi 3 godziny dla aliskirenu i 8 godzin dla amlodypiny. Prędkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Rasilamlo są podobne na czczo do analogicznych wartości dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie przeprowadzono badania biorównoważności dla produktu leczniczego Rasilamlo po podaniu lekkiego posiłku.

Wyniki badania wpływu pokarmu z podaniem standardowego wysokotłuszczowego posiłku z produktem złożonym w postaci tabletek w dawce 300 mg/10 mg wykazały, że pokarm zmniejsza prędkość i stopień wchłaniania aliskirenu zawartego w tabletkach preparatu złożonego w podobnym stopniu, jak w przypadku monoterapii aliskirenem. Tak jak w monoterapii, spożycie pokarmu nie miało żadnego wpływu na farmakokinetykę amlodypiny zawartej w tabletkach produktu złożonego.

Charakterystyka u pacjentów

Aliskiren

Aliskiren jest skutecznym lekiem przeciwnadciśnieniowym, stosowanym raz na dobę u dorosłych pacjentów, niezależnie od ich płci, wieku, wskaźnika masy ciała i przynależności do grupy etnicznej.

Pole powierzchni pod krzywą AUC jest o 50% większe u osób w podeszłym wieku (>65 lat) niż u osób młodych. Płeć, masa ciała, przynależność do grupy etnicznej nie mają klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę aliskirenu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów z niewydolnością nerek różnego stopnia. Względne wartości AUC i C_{max} aliskirenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek były o 0,8 do 2-krotnie większe od wartości u osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki i w stanie stacjonarnym. Zmiany te nie korelowały jednak ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4). Nie zaleca się stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (tempo przesączania kłębuszkowego (GFR) <30 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, poddawanych hemodializoterapii. Podanie pojedynczej dawki doustnej wynoszącej 300 mg aliskirenu było związane z bardzo niewielkimi zmianami w farmakokinetyce aliskirenu (zmiana w wartości C_{max} wynosiła mniej niż 1,2-krotność, zwiększenie wartości AUC wynosiło nie więcej niż 1,6-krotność) w porównaniu do odpowiadających im wartości u zdrowych ochotników. Czas przeprowadzenia hemodializy nie zmieniał w znaczący sposób farmakokinetyki aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Dlatego, jeśli zastosowanie aliskirenu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializoterapii jest konieczne, zmiana dawkowania u tych pacjentów nie ma uzasadnienia. Nie zaleca się jednak stosowania aliskirenu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Farmakokinetyka aliskirenu nie była istotnie zmieniona u osób z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie ma konieczności dostosowywania początkowej dawki aliskirenu u pacjentów z łagodnymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby.

Amlodypina

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodych. U pacjentów w podeszłym wieku, klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, powodując zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie pola pod krzywą (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, zgodnie z oczekiwaniami dla tej grupy wiekowej (patrz punkt 4.4).

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyki z udziałem 74 dzieci z nadciśnieniem w wieku od 1 roku do 17 lat (w tym 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawce od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat oraz u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił zazwyczaj 22,5 i 27,4 l/h odpowiednio u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/h odpowiednio u dziewcząt. Obserwowano dużą rozbieżność w ekspozycji u poszczególnych pacjentów. Dane pochodzące ze zgłoszeń u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek nie wpływają w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny.

Dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby klirens amlodypiny jest zmniejszony, co powoduje zwiększenie AUC o około 40-60%. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Aliskiren

Działanie rakotwórcze oceniano w 2-letnim badaniu przeprowadzonym na szczurach oraz w 6-miesięcznym badaniu na myszach transgenicznych. Nie stwierdzono rakotwórczego działania leku. Jeden przypadek gruczolaka okrężnicy i jeden przypadek gruczolaka kąticy odnotowane u szczurów po podaniu dawki 1 500 mg/kg mc./dobę nie były statystycznie istotne. Pomimo, iż znane są właściwości drażniące aliskirenu, margines bezpieczeństwa uzyskany u ludzi po podaniu dawki 300 mg w badaniu z udziałem zdrowych ochotników uznano za odpowiedni przy 9-11-krotności na podstawie stężeń w kale i 6-krotności na podstawie stężeń w śluzówce w porównaniu do 250 mg/kg mc./dobę w badaniu działania rakotwórczego u szczurów.

Aliskiren był pozbawiony działania mutagennego w badaniach mutagenności *in vivo* i *in vitro*. W przeprowadzonych badaniach uwzględniono badania *in vitro* na komórkach bakterii i ssaków oraz badania *in vivo* na szczurach

W badaniu toksycznego wpływu aliskirenu na rozmnażanie nie uzyskano dowodów na toksyczne działanie leku na zarodek i płód ani na jego działanie teratogenne podczas stosowania dawek do 600 mg/kg mc./dobę u szczurów lub 100 mg/kg mc./dobę u królików. Płodność, rozwój przed- i pourodzeniowy nie były zmienione u szczurów po podaniu dawek do 250 mg/kg mc./dobę. Dawki stosowane u szczurów i królików powodowały całkowite narażenie na lek odpowiednio 1 do 4 i 5-krotnie większe niż w przypadku stosowania maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (300 mg).

Farmakologiczne badania bezpieczeństwa nie wykazały niepożądanego działania na ośrodkowy układ nerwowy, układ oddechowy lub układ sercowo-naczyniowy. U zwierząt wyniki badań toksyczności przewlekłej odpowiadały znanym możliwościom wywołania podrażnień lub spodziewanym działaniom farmakologicznym aliskirenu.

Badania na młodych zwierzętach

Badanie toksyczności dawek wielokrotnych u młodych szczurów w wieku 8 dni prowadzono przez 4 tygodnie podając aliskiren w dawkach 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Obserwowano dużą śmiertelność ostrą (w ciągu kilku godzin) i ciężkie objawy chorobowe po podaniu dawek 100 i 300 mg/kg mc./dobę (stanowiących 2,3- i 6,8-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi (MRHD) obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 60 kg), bez ustalenia przyczyny śmierci i bez występowania objawów przedmiotowych ani prodromalnych. Stosunek dawki śmiertelnej wynoszącej 100 mg/kg mc./dobę i wartości NOAEL (najwyższej dawki, po której nie obserwowano działań niepożądanych) dla dawki 30 mg/kg mc./dobę jest niespodziewanie niski.

Kolejne badanie toksyczności dawek wielokrotnych prowadzono przez 8 tygodni u młodych szczurów w wieku 14 dni, podając aliskiren w dawce 30, 100 lub 300 mg/kg mc./dobę. Po dawce 300 mg/kg mc./dobę (stanowiącej 8,5-krotność MRHD obliczanej w mg/m² przy założeniu, że masa ciała osoby dorosłej wynosi 60 kg) obserwowano odległą śmiertelność zwierząt, a przyczyna śmierci nie została ustalona.

U młodych szczurów które przeżyły nie obserwowano wpływu na zachowanie ani zdolności reprodukcyjne.

Po podaniu dawki 100 mg/kg mc./dobę pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu (AUC) było prawie 4-krotnie większe u szczurów wieku 8 dni niż u szczurów w wieku 14 dni. Pole pod krzywą zależności stężenia aliskirenu w osoczu od czasu u szczurów w wieku 14 dni było od 85 do 387 razy większe niż analogiczna wartość u dorosłych szczurów w wieku 64 dni.

Badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki leku przeprowadzono u młodych szczurów w wieku 14, 21, 24, 28, 31 lub 36 dni. Nie obserwowano śmiertelności ani istotnych działań toksycznych. Pole pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu było około 100 razy większe u szczurów w wieku 14 dni i 3 razy większe u szczurów w wieku 21 dni niż u szczurów dorosłych.

Przeprowadzono mechanistyczne badanie w celu oceny zależności pomiędzy wiekiem, ekspozycją na aliskiren oraz oznakami dojrzewania ekspresji MDR1 i OATP2 u szczurów. Wyniki wykazały, że zmiany rozwojowe w ekspozycji na aliskiren korelowały z osobniczym dojrzewaniem układu transporterów w jelicie czczym, wątrobie, nerce i mózgu.

Farmakokinetykę aliskirenu oceniano u szczurów w wieku od 8 do 28 dni po dożylnym podaniu aliskirenu w dawce 3 mg/kg mc. Klirens aliskirenu wzrastał w sposób zależny od wieku. Klirens u szczurów w wieku 8 lub 14 dni był podobny, jednak w obu tych przypadkach stanowił on zaledwie 23% klirensu u szczurów w wieku 21 dni i 16% klirensu u szczurów w wieku 28 dni.

Badania te wskazują, że nadmierna ekspozycja na aliskiren (>400-krotnie większa u szczurów w wieku 8 dni w porównaniu z dorosłymi szczurami) i wysoka toksyczność ostra u młodych szczurów są spowodowane niedojrzałością MDR1, co wskazuje, że u dzieci i młodzieży z niedojrzałością MDR1 istnieje ryzyko nadmiernej ekspozycji na aliskiren (patrz punkt 4.2, 4.3 i 5.2).

Amlodypina

Zarówno kliniczne, jak i niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania amlodypiny są dobrze ugruntowane.

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów, którym podawano amlodypinę (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parzeniem) w dawkach do 10 mg/kg/dobę (ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do stosowanej u ludzi, w mg/kg, przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego oraz testosteronu w osoczu, jak i zmniejszenie gęstości nasienia, liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawki dobowe 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono oznak działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym produktem leczniczym na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

Rasilamlo

Przedkliniczne badania bezpieczeństwa wykazały, że u szczurów skojarzenie aliskirenu i amlodypiny było dobrze tolerowane. Wyniki 2- i 13-tygodniowego badania toksyczności po podaniu doustnym, prowadzone na szczurach były spójne z wynikami uzyskanymi dla aliskirenu i amlodypiny podawanych w monoterapii. Nie odnotowano żadnych nowych działań toksycznych, ani większego nasilenia działań toksycznych związanych z każdym ze składników.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Powidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Hypromeloza

Makrogol

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z PVC/PCTFE - Aluminium:

18 miesięcy

Blistry z PA/Alu/PVC - Aluminium:

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry kalendarzowe z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56, 98 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Blistry z PVC/polichlorotrifluoroetylen (PCTFE) – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 30, 90 tabletek
Opakowanie podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 56x1 tabletkę
Opakowanie zbiorcze podzielone na pojedyncze dawki (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki) zawierające 98x1 tabletkę (2 opakowania po 49x1 tabletek)

Blistry kalendarzowe z PA/Alu/PVC – Aluminium:
Opakowania jednostkowe zawierające 14, 28, 56 tabletek
Opakowania zbiorcze zawierające 98 tabletek (2 opakowania po 49 tabletek) oraz 280 tabletek (20 opakowań po 14 tabletek)

Nie wszystkie wielkości opakowań lub moce muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/043-056

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 kwietnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletki zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56x1 tabletki
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/001	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 tabletki (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/686/005	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletka.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/013	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/11/686/009	280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 150 mg/5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze 280 (20 opakowań po 14) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/013

EU/1/11/686/008

EU/1/11/686/009

EU/1/11/686/014

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)

280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)

280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 150 mg/5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)
TYLKO BLISTRY KALENDARZOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE PODZIELNE NA DAWKI POJEDYNCZE (PCTFE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56x1 tabletka
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/015	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 tabletki (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/686/019	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rasilamlo 150 mg/10 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletka.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/027	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/11/686/023	280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze 280 (20 opakowań po 14) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/027

EU/1/11/686/022

EU/1/11/686/023

EU/1/11/686/028

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)

280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)

280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 150 mg/10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)
TYLKO BLISTRY KALENDARZOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE PODZIELNE NA DAWKI POJEDYNCZE (PCTFE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56x1 tabletka
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/029	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 tabletki (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/686/033	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rasilamlo 300 mg/5 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletka.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/041	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/11/686/037	280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 300 mg/5 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze 280 (20 opakowań po 14) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/041	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/11/686/037	280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rasilamlo 300 mg/5 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)
TYLKO BLISTRY KALENDARZOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE PODZIELNE NA DAWKI POJEDYNCZE (PCTFE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA JEDNOSTKOWEGO/PUDEŁKO DLA OPAKOWANIA PODZIELONEGO NA POJEDYNCZE DAWKI (blister perforowany podzielny na pojedyncze dawki)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

14 tabletek
28 tabletek
30 tabletek
56 tabletek
56x1 tabletka
90 tabletek
98 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/043	14 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 tabletek (blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 tabletki (blistry z PVC/PCTFE podzielne na pojedyncze dawki)
EU/1/11/686/047	90 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 tabletek (blistry z PVC/PCTFE)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Rasilamlo 300 mg/10 mg

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO POŚREDNIE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49 tabletek.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 2 opakowań, z których każde zawiera 49x1 tabletka.

Część opakowania zbiorczego, składającego się z 20 opakowań, z których każde zawiera 14 tabletek.

Tylko do sprzedaży łącznej.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/055	98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)
EU/1/11/686/051	280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 300 mg/10 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda tabletka zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki powlekane

Opakowanie zbiorcze zawierające 98 (2 opakowania po 49) tabletek.
Opakowanie zbiorcze 280 (20 opakowań po 14) tabletek.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/686/055

EU/1/11/686/050

EU/1/11/686/051

EU/1/11/686/056

98 tabletek (2x49, blistry z PA/Alu/PVC)

98 tabletek (2x49x1, blistry z PVC/PCTFE podzielne na dawki pojedyncze)

280 tabletek (20x14, blistry z PVC/PCTFE)

280 tabletek (20x14, blistry z PA/Alu/PVC)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Rasilamlo 300 mg/10 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PVC/PCTFE LUB PA/Alu/PVC)
TYLKO BLISTRY KALENDARZOWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Poniedziałek
Wtorek
Środa
Czwartek
Piątek
Sobota
Niedziela

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY PERFOROWANE PODZIELNE NA DAWKI POJEDYNCZE (PCTFE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki
Aliskiren/amlodypina

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Novartis Europharm Limited

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane
Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane
Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane
Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane
Aliskiren/amlodypina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rasilamlo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilamlo
3. Jak stosować lek Rasilamlo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rasilamlo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rasilamlo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Rasilamlo

Leku Rasilamlo zawiera dwie substancje czynne, nazywane aliskirenem i amlodypiną. Obydwie substancje pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze (nadciśnienie).

Aliskiren jest inhibitorem reniny. Zmniejsza ilość angiotensyny II wytwarzanej przez organizm. Angiotensyna II powoduje zwężenie naczyń krwionośnych, co zwiększa ciśnienie tętnicze. Zmniejszenie stężenia angiotensyny II powoduje rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.

Amlodypina należy do grupy leków nazywanych antagonistami wapnia, które pomagają kontrolować wysokie ciśnienie tętnicze. Amlodypina powoduje rozszerzenie i rozluźnienie naczyń krwionośnych, a w konsekwencji obniżenie ciśnienia tętniczego.

Wysokie ciśnienie tętnicze zwiększa obciążenie serca i tętnic. Jeśli stan taki utrzymuje się przez dłuższy czas, może dojść do uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu, serca i nerek, co może doprowadzić do udaru, niewydolności serca, zawału serca lub niewydolności nerek. Obniżenie ciśnienia tętniczego do prawidłowych wartości zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zaburzeń.

W jakim celu stosuje się lek Rasilamlo

Lek Rasilamlo jest stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych, u których ciśnienie tętnicze nie jest wystarczająco kontrolowane podczas stosowania samego aliskirenu lub samej amlodypiny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rasilamlo

Kiedy nie stosować leku Rasilamlo

- jeśli pacjent ma uczulenie na aliskiren lub amlodypinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6) lub inne pochodne dihydropirydyny (nazywane antagonistami wapnia).
- jeśli u pacjenta wystąpiły następujące postaci obrzęku naczynioruchowego (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka):
 - obrzęk naczynioruchowy w czasie przyjmowania aliskirenu
 - obrzęk naczynioruchowy dziedziczny
 - obrzęk naczynioruchowy o nieznanej przyczynie
- po trzecim miesiącu ciąży
- jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:
 - cyklosporynę (lek stosowany po przeszczepieniu narządu w celu zapobieżenia jego odrzuceniu lub w innych stanach, np. reumatoidalnym zapaleniu stawów lub atopowym zapaleniu skóry)
 - itrakonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
 - chinidynę (lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca)
- jeśli pacjent ma cukrzycę lub zaburzenia czynności nerek i jest leczony lekiem z jednej z poniższych grup obniżających ciśnienie krwi:
 - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - antagoniści receptora angiotensyny II, jak walsartan, telmisartan, irbesartan
- jeśli pacjent ma poniżej 2 lat
- jeśli u pacjenta występuje bardzo niskie ciśnienie tętnicze
- jeśli u pacjenta występuje wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie zastawki aorty
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca po ostrym zawale serca

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, nie należy zażywać leku Rasilamlo i należy skonsultować się z lekarzem.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rasilamlo należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują wymioty lub biegunka, lub jeśli pacjent stosuje leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu)
- jeśli u pacjenta wystąpił wcześniej obrzęk naczynioruchowy (trudności w oddychaniu lub połykaniu, lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka). Jeśli wystąpi taki stan, należy przerwać stosowanie leku Rasilamlo oraz skontaktować się z lekarzem
- jeśli pacjent przyjmuje jeden z poniższych leków, stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi:
 - inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, jak: enalapryl, lizynopryl, ramipryl lub
 - antagonist receptoru angiotensyny II, jak: walsartan, telmisartan, irbesartan
- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca (duże stężenia cukru we krwi)
- jeśli u pacjenta występują choroby serca
- jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości soli
- jeśli wydalanie moczu znacząco zmalało przez 24 godziny lub dłużej i (lub) jeśli u pacjenta występują poważne choroby nerek (np. gdy niezbędna jest dializoterapia) lub zwężenie albo niedrożność tętnic, które dostarczają krew do nerek
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lekarz dokładnie rozważy, czy produkt Rasilamlo jest odpowiedni dla danego pacjenta i może zechcieć monitorować stan pacjenta
- jeśli u pacjenta występują choroby wątroby (zaburzenia czynności wątroby)
- jeśli u pacjenta występuje zwężenie tętnicy nerkowej (zwężenie naczyń zaopatrujących jedną lub obydwie nerki)
- jeśli u pacjenta występuje ciężka zastoinowa niewydolność serca (rodzaj choroby serca, w której serce nie jest w stanie dostarczyć wystarczającej ilości krwi do organizmu)

Lekarz prowadzący może monitorować czynność nerek, ciśnienie krwi oraz stężenie elektrolitów (np. potasu) we krwi w regularnych odstępach czasu.

Patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Rasilamlo”.

Dzieci i młodzież

Rasilamlo jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych.

Leku Rasilamlo nie wolno stosować u dzieci w wieku od urodzenia do poniżej 2 lat. Lek nie powinien być stosowany u dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat i nie jest zalecany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat do poniżej 18 lat.

Osoby w podeszłym wieku

U większości pacjentów w wieku 65 lat i starszych, stosowanie aliskirenu w dawce 300 mg nie powoduje dodatkowych korzyści w zmniejszaniu ciśnienia tętniczego krwi w porównaniu z dawką 150 mg.

Lek Rasilamlo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje następujące leki:

- antagonistę receptora angiotensyny II lub inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (patrz także informacje pod nagłówkiem „Kiedy nie stosować leku Rasilamlo” i „Ostrzeżenia i środki ostrożności”)
- leki stosowane w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, leki moczopędne (leki zwiększające ilość wytwarzanego moczu), w szczególności leki oszczędzające potas, preparaty uzupełniające potas, substytuty soli zawierające potas lub heparynę
- ketokonazol, lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych
- werapamil, lek stosowany w celu obniżenia ciśnienia tętniczego, w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu dusznicy bolesnej
- klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, które są antybiotykami stosowanymi w leczeniu zakażeń
- amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- atorwastatyna, lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu
- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków nazywanych lekami moczopędnymi, które są stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w celu leczenia pewnych chorób serca (niewydolności serca) lub obrzęku (obrzemienia)
- leki przeciwpadaczkowe (np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, fosfenytoina, prymidon)
- ryfampicyna, lek stosowany w celu zapobiegania lub leczenia zakażeń
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy, stosowany w celu poprawy nastroju
- pewna grupa leków przeciwbólowych, nazywanych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) (stosowane głównie u osób w wieku powyżej 65 lat)
- diltiazem, lek stosowany w leczeniu chorób serca
- rytonawir, lek stosowany w leczeniu zakażeń wirusowych

Lekarz może zmienić dawkę i (lub) zastosować inne środki ostrożności, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków:

- furosemid lub torasemid, leki należące do grupy leków moczopędnych, stosowane w celu zwiększenia ilości wytwarzanego moczu oraz w leczeniu pewnych rodzajów chorób serca (niewydolność serca) lub obrzęku (obrzemienia)
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń, takie jak ketokonazol

Stosowanie leku Rasilamlo z jedzeniem i piciem

Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe).

Ciąża

Nie należy przyjmować tego leku w ciąży lub w czasie karmienia piersią (patrz punkt Kiedy nie należy stosować leku Rasilamlo). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast przerwać stosowanie leku i skontaktować się z lekarzem. Gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Zazwyczaj lekarz zaleci zaprzestanie stosowania leku Rasilamlo przed planowaną ciążą i zaleci inny lek zamiast leku Rasilamlo. Nie zaleca się stosowania leku Rasilamlo we wczesnym okresie ciąży i nie wolno go stosować po trzecim miesiącu ciąży, ponieważ stosowany w tym okresie może poważnie zaszkodzić dziecku.

Karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi o karmieniu piersią lub zamiarze karmienia piersią. Leku Rasilamlo nie zaleca się podczas karmienia piersią. Lekarz może wybrać inne leczenie w trakcie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amlodypina, jedna z substancji czynnych wchodzących w skład leku Rasilamlo może powodować zawroty głowy i senność. Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie należy prowadzić pojazdów, używać narzędzi ani obsługiwać maszyn.

3. Jak stosować lek Rasilamlo

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza i nie należy stosować dawki większej niż zalecana. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zazwyczaj stosowana dawka leku Rasilamlo to jedna tabletka na dobę.

Wpływ na ciśnienie tętnicze jest obserwowany w ciągu 1 tygodnia, a maksymalne działanie występuje po około 4 tygodniach. Jeśli ciśnienie tętnicze nie będzie kontrolowane po 4-6 tygodniach leczenia, lekarz może dostosować dawkę.

Sposób podawania

Należy połykać tabletki w całości, popijając niewielką ilością wody. Pacjent powinien zażywać ten lek raz na dobę z lekkim posiłkiem, najlepiej codziennie o tej samej porze. Należy unikać przyjmowania tego leku razem z sokiem owocowym i (lub) napojami zawierającymi wyciągi roślinne (w tym herbaty ziołowe). W czasie leczenia lekarz może dostosować dawkę leku w zależności od ciśnienia krwi.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rasilamlo

W razie przypadkowego zażycia zbyt dużej ilości tabletek leku Rasilamlo należy natychmiast skonsultować się z lekarzem. Może być konieczna pomoc medyczna.

Pominięcie zastosowania leku Rasilamlo

W razie pominięcia dawki leku, należy ją przyjąć zaraz po przypomnieniu sobie, a następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Jeśli pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce leku następnego dnia, powinien po prostu przyjąć kolejną tabletkę o zwykłej porze. **Nie należy** stosować dawki podwójnej (dwie tabletki na raz) w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

Nie należy przerywać stosowania leku, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze, o ile nie zalecił tego lekarz. Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym zazwyczaj nie zauważają żadnych objawów choroby. Wielu z nich czuje się zupełnie dobrze. Ważne jest, by przyjmować lek ściśle według zaleceń lekarza, aby uzyskać najlepsze wyniki leczenia i zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należy zgłaszać się na umówione wizyty lekarskie, nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Na początku leczenia lekiem Rasilamlo mogą wystąpić omdlenia i (lub) uczucie „pustki” w głowie, na skutek nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego. Jeżeli u pacjenta występują powyższe objawy należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi.

Podobnie jak w przypadku każdego leku złożonego z dwóch substancji czynnych, nie można wykluczyć wystąpienia objawów niepożądanych związanych z każdą z substancji czynnych. Działania niepożądane zgłaszane wcześniej dla jednej z dwóch substancji czynnych wchodzących w skład leku Rasilamlo (aliskiren i amlodypina) i wymienione poniżej mogą wystąpić w czasie stosowania leku Rasilamlo.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie:

U kilku pacjentów wystąpiły następujące ciężkie działania niepożądane. **Jeśli wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi:**

- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka) (*niezbyt często: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób*);
- ciężka reakcja alergiczna z objawami takimi jak wysypka, świąd, obrzęk twarzy, ust lub języka, trudności w oddychaniu, zawroty głowy (*rzadko: mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób*);
- nudności, utrata apetytu, ciemnozabarwiony mocz lub zażółcenie skóry i oczu (objawy zaburzeń czynności wątroby) (*częstość nieznana*).

Do innych działań niepożądanych mogą należeć:

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- niskie ciśnienie tętnicze
- obrzęk, w tym obrzęk rąk, kostek lub stóp (obrzęk obwodowy)
- biegunka
- ból stawów
- wysokie stężenie potasu we krwi
- zawroty głowy
- senność
- ból głowy
- uderzenia gorąca
- ból brzucha
- nudności
- zmęczenie
- kołatanie serca (odczuwanie bicia serca).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- wysypka skórna (może być również objawem reakcji alergicznych lub obrzęku naczynioruchowego - patrz poniżej „Działania niepożądane występujące rzadko”)
- zaburzenia nerek w tym ostra niewydolność nerek (znacznie zmniejszone wytwarzanie moczu)
- ciężkie reakcje skórne (martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zmiany w obrębie błony śluzowej jamy ustnej – zaczerwienienie skóry, powstawanie pęcherzy na ustach, w okolicy oka lub jamy ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka)
- kaszel
- świąd
- wysypka (w tym swędząca wysypka i pokrzywka)
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- bezsenność
- zmiany nastroju (w tym niepokój)
- depresja
- drżenie
- zaburzenia smaku
- nagła przemijająca utrata przytomności
- zmniejszona wrażliwość skóry
- mrowienie lub drętwienie
- zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
- dzwonienie w uszach
- skrócenie oddechu
- nieżyt nosa
- wymioty
- uczucie dyskomfortu w żołądku po posiłku
- zaburzenia perystaltyki jelit (w tym biegunka i zaparcie)
- suchość błony śluzowej jamy ustnej
- łysienie
- fioletowe plamy na skórze
- odbarwienie skóry
- nadmierne pocenie się
- uogólniona wysypka
- ból mięśni
- kurcze mięśni
- ból pleców
- zaburzenia oddawania moczu
- oddawanie moczu w nocy
- częste oddawanie moczu
- impotencja
- powiększenie piersi u mężczyzn
- ból w klatce piersiowej
- osłabienie
- ból
- złe samopoczucie
- zwiększenie masy ciała
- zmniejszenie masy ciała.

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):

- ciężka reakcja alergiczna (reakcja anafilaktyczna)
- reakcje alergiczne (nadwrażliwość) oraz obrzęk naczynioruchowy (których objawy mogą obejmować trudności w oddychaniu lub połykaniu, wysypkę, swędzenie, pokrzywkę lub obrzęk twarzy, rąk i stóp, powiek, warg i (lub) języka, zawroty głowy)
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- zaczerwienienie skóry (rumień)
- stan splątania.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 osób):

- mała liczba krwinek białych i płytek krwi
- duże stężenie cukru we krwi
- wzmożona sztywność mięśni i niemożność rozciągnięcia mięśni
- uczucie drętwienia lub mrowienia, któremu towarzyszy uczucie pieczenia palców rąk i stóp
- zawał serca
- nieregularna czynność serca
- zapalenie naczyń krwionośnych
- silny ból w nadbrzuszu
- zapalenie błony śluzowej żołądka
- krwawienie, ból lub powiększenie dziąseł
- zapalenie wątroby
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby
- reakcja skórna z zaczerwienieniem i łuszczeniem się skóry, tworzeniem się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej
- suchość skóry, wysypka, swędząca wysypka
- wysypka skórna z odpadaniem płatów lub łuszczeniem się skóry
- wysypka, zaczerwienienie skóry, tworzenie się pęcherzy na wargach, oczach lub w jamie ustnej, łuszczenie się skóry, gorączka
- obrzęk głównie twarzy i gardła
- zwiększona wrażliwość skóry na słońce
- niskie stężenie sodu we krwi

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zawroty głowy z uczuciem wirowania

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Może być konieczne zaprzestanie stosowania produktu Rasilamlo.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku [V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rasilamlo

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze, po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rasilamlo

- Każda tabletka powlekana leku Rasilamlo 150 mg/5 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu). Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk, żelaza tlenek żółty (E172) oraz żelaza tlenek czerwony (E172).
- Każda tabletka powlekana leku Rasilamlo 150 mg/10 mg zawiera 150 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu). Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk oraz żelaza tlenek żółty (E172).
- Każda tabletka powlekana leku Rasilamlo 300 mg/5 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu). Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol, talk oraz żelaza tlenek żółty (E172).
- Każda tabletka powlekana leku Rasilamlo 300 mg/10 mg zawiera 300 mg aliskirenu (w postaci hemifumaranu) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci benzenosulfonianu). Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, powidon, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, hypromeloza, makrogol, talk oraz żelaza tlenek żółty (E172).

Jak wygląda Rasilamlo i co zawiera opakowanie

Rasilamlo 150 mg/5 mg tabletki powlekane ma postać jasnożółtych, wypukłych, owalnych tabletek powlekanych, z wytłoczonym oznaczeniem „T2” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilamlo 150 mg/10 mg tabletki powlekane ma postać żółtych, wypukłych, owalnych tabletek powlekanych, z wytłoczonym oznaczeniem „T7” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilamlo 300 mg/5 mg tabletki powlekane ma postać ciemnożółtych, wypukłych, owalnych tabletek powlekanych, z wytłoczonym oznaczeniem „T11” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Rasilamlo 300 mg/10 mg tabletki powlekane ma postać brązowo-żółtych wypukłych, owalnych tabletek powlekanych, z wytłoczonym oznaczeniem „T12” po jednej stronie i „NVR” po drugiej stronie.

Lek Rasilamlo jest dostępny w opakowaniach zawierających 14, 28, 56 lub 98 tabletek (w blisterach kalendarzowych), 30 lub 90 tabletek (w zwykłych blisterach) oraz 56x1 tabletka (w blisterach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki).

Lek jest dostępny również w opakowaniach zbiorczych zawierających 98 tabletek (2 opakowania po 49) oraz 280 tabletek (20 opakowań po 14) w blisterach kalendarzowych oraz 98x1 tabletka (2 opakowania po 49x1) w blisterach perforowanych podzielnych na pojedyncze dawki.

Nie wszystkie wielkości opakowań lub dawki muszą być dostępne w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Wielka Brytania

Wytwórca

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając sprawozdanie oceniające PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji aliskiren/ aliskiren, amlodypina/ aliskiren, hydrochlorotiazyd, CHMP doszedł do następujących wniosków naukowych:

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zareportowano zgłaszanie wielu zdarzeń niepożądanych w tym również zdarzeń klasyfikowanych jako ciężkie dotyczących "hiponatremii" co wzbudziło obawy ze strony podmiotu odpowiedzialnego, które doprowadziły do złożenia zbiorczego przeglądu dotyczącego bezpieczeństwa. Zbiorczy przegląd dotyczył 187 przypadków z, których 57 przypadków było wystarczająco udokumentowanych, w 8 przypadkach nie można było wykluczyć związku przyczynowo- skutkowego. W 3 dodatkowych przypadkach gdzie ciężkiej hiponatremii towarzyszyły objawy neurologiczne takie jak obrzęk mózgu lub głęboka dezorientacja związek przyczynowo skutkowy nie może być również wykluczony.

Podmiot Odpowiedzialny przedstawił również analizę 1407 przypadków „duszności”, 13 przypadków zareagowało pozytywnie na odstawienie produktu leczniczego i 3 przypadki zareagowały pozytywnie na ponowne zastosowanie produktu leczniczego. PRAC uznał przypadki reakcji na odstawienie i ponowne zastosowanie produktu leczniczego jako istotną informację o związku przyczynowo-skutkowym, potwierdzającą sygnał bezpieczeństwa.

Dlatego też w świetle dostępnych danych dotyczących aliskirenu / aliskirenu amlodypiny / aliskirenu hydrochlorotiazydu, PRAC stwierdza, że zmiany w Drukach Informacyjnych były uzasadnione. CHMPC zgadza się z wnioskami naukowymi PRAC.

Podstawy zalecenia zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji aliskiren/ aliskiren, amlodypina/ aliskiren, hydrochlorotiazyd CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne aliskiren/ aliskiren, amlodypina/ aliskiren, hydrochlorotiazyd jest korzystny i należy wprowadzić proponowane zmiany w drukach informacyjnych.

CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.